

Kolle - Zieler



**Handbuch der
Salvarsantherapie**

Erster Band

Urban & Schwarzenberg Berlin u. Wien

BOSTON MEDICAL LIBRARY

PURCHASED FROM THE INCOME OF THE

SAMUEL WHEELER WYMAN

MEMORIAL FUND

Handbuch der Salvarsantherapie

mit Einschluß der experimentellen, biologischen und chemischen Grundlagen

Unter Mitarbeit von

Dr. W. Arnoldi-Berlin, Dr. G. Baermann-Sumatra, Dr. H. Bauer-Frankfurt a. M., Dr. O. Beck-Wien, Dr. L. Benda-Frankfurt a. M., Prof. Fr. Bering-Essen, Dr. G. Birnbaum-Würzburg, Prof. J. Citron-Berlin, Dr. H. Davidsohn-Berlin, Prof. J. Fabry-Dortmund, Prof. H. Finkelstein-Berlin, Dr. H. Förting-Würzburg, Prof. E. Galewsky-Dresden, Prof. J. Igersheimer-Göttingen, Prof. R. Jaffé-Frankfurt a. M., Prof. A. Jesionek-Gießen, Prof. P. Kranz-München, Medizinalrat Dr. R. Kudicke-Frankfurt a. M., Prof. J. Kyrle-Wien, Prof. P. Linser-Tübingen, Prof. H. Miessner-Hannover, Dr. R. Mutschler-Bad Brückenau, Prof. O. Naegeli-Bern, Dr. O. Nast-Danzig, Prof. E. Nathan-Nürnberg, Prof. H. Schloßberger-Frankfurt a. M., Dr. E. Schmidt-Tübingen, Prof. W. Schönfeld-Greifswald, Prof. F. Sioli-Düsseldorf, Prof. B. Spiethoff-Jena, Prof. A. Stühmer-Freiburg

herausgegeben von

Dr. W. Kolle

und

Dr. K. Zieler

o. Honorarprofessor, Geh. Med.-Rat, Direktor des Staatsinstituts für experimentelle Therapie und des Georg Speyer-Hauses Frankfurt a. M.

o. ö. Professor und Direktor der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg

I. BAND

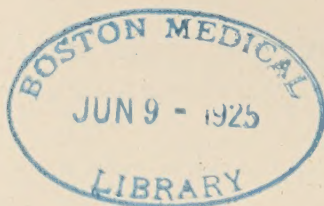
Mit 20 Abbildungen im Text

URBAN & SCHWARZENBERG

Berlin N 24
Friedrichstraße 105 b

1924

Wien I
Mahlerstraße 4



21970 Hy


Alle Rechte, gleichfalls das Recht der Übersetzung in die russische Sprache, vorbehalten

Printed in Austria

Copyright 1924 by Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien

22. 1/2. 44.

Dem Andenken
von
PAUL EHRLICH
in
Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2025

Vorwort

Das vorliegende Werk haben wir Handbuch der „Salvarsantherapie“ genannt, weil die Behandlung der Syphilis und anderer Infektionskrankheiten mit Salvarsan den größten Teil des Werkes, der Bedeutung des Salvarsans als Heilmittel entsprechend, einnimmt. Aber nicht nur die Therapie menschlicher und tierischer Krankheiten mit Arsenobenzolderivaten ist in dem Handbuch bearbeitet, sondern es sind auch die experimentellen und biologischen Versuche, die zur Auffindung des Salvarsans führten, sowie die Chemie der Arsenobenzolderivate und viele klinische und biologische Fragen der Infektionskrankheiten, die durch Spirochäten und Trypanosomen hervorgerufen werden, in erster Linie der Syphilis, behandelt. Die Literatur über die experimentelle Chemotherapie, über die chemischen Arbeiten, die sich mit den aromatischen Arsenverbindungen beschäftigen, sowie über die klinische Verwendung des Salvarsans ist mit möglichster Vollständigkeit am Schlusse jedes Beitrages alphabetisch geordnet zusammengestellt.

Das Handbuch soll in erster Linie ein Nachschlagewerk für die Syphilidologen, Kliniker und Ärzte sein, die an Syphilis erkrankte Menschen behandeln, ebenso wie für die Chemotherapeuten und die Chemiker, die sich mit dem Studium der Arsenobenzolderivate experimentell oder chemisch beschäftigen. Die Anordnung des Stoffes, der in experimentelle, chemische und klinische Kapitel verteilt ist, gestattet es aber auch, das Lesen der einzelnen Abschnitte nutzbringend zu gestalten. Im besonderen gilt das für die klinischen Abschnitte. Wenn gerade hier manche Wiederholungen zu verzeichnen sind, so ist das einerseits nicht zu vermeiden, andererseits aber für eine abgeschlossene Darstellung der betreffenden Frage notwendig. Der subjektive Standpunkt der einzelnen Mitarbeiter gegenüber den Problemen, die je nachdem in verschiedenem Lichte beleuchtet werden, ist zur Gewinnung eines möglichst objektiven Bildes günstig.

Den Mitarbeitern schulden wir für die vielfach mühselige Arbeit, der sie sich unterzogen haben, der Verlagsbuchhandlung für die Ausstattung des Werkes aufrichtigen Dank.

Möge das Werk bei den Fachgenossen und darüber hinaus bei Klinikern und Ärzten freundliche Aufnahme finden in dem Sinne, in dem Herausgeber und Mitarbeiter dieses Werk schufen. Es soll vollständig und kritisch zusammengestellt alle wesentlichen Kenntnisse über das Salvarsan bringen, in dem wir bisher das mächtigste Mittel gegen die Syphilis besitzen. Dadurch soll und wird das Handbuch dazu beitragen, die Heilung und Verhütung dieser so ungeheuer weit verbreiteten menschlichen Infektionskrankheit zu fördern und zu erleichtern.

Frankfurt a. M. und Würzburg, April 1924.

Die Herausgeber:

Wilhelm Kolle

Karl Zieler

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Von **W. Kolle**, Frankfurt a. M., und **K. Zieler**, Würzburg. 1

Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie

Von **Hans Schlossberger**, Frankfurt a. M.

	Seite
I. Rückblick auf die Vorläufer der modernen Chemotherapie der Infektionskrankheiten	19
Quecksilber 20 — Chinarinde 22 — Arsenverbindungen 23 — Einführung des Tierversuches 24.	
II. Experimentelle Grundlagen und Theorie der modernen Chemotherapie	27
<i>Ehrlichs</i> Untersuchungen über Farbstoffverteilung im Organismus (Vitalfärbung) 29 — Organotropie, Parasitotropie 31 — Therapie sterilisans magna 32 — Übertragung der Protozoenerkrankungen (Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen) auf Versuchstiere 33 — Experimentelle Kaninchensyphilis 35 — „Neurotropes Virus“ 40 — Originäre Kaninchenspirochätose 41 — Framboesie 42.	
III. Entwicklung der experimentellen Chemotherapie der Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen bis zur Anwendung des Atoxyls.	42
Arsenige Säure 42 — Trypanrot, Trypanblau 44 — Triphenylmethan- und andere Farbstoffe 46.	
IV. Einführung der organischen Arsenverbindungen in die Chemotherapie der Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen. Atoxyl	47
Kakodylsäure 47 — Atoxyl bei Trypanosomeninfektionen 49 — bei Spirochäten, insbesondere bei Syphilis 51 — Vergiftungserscheinungen 52 — Wirkungsmechanismus des Atoxyls 54 — Arsenfestigkeit (Chemoceptorentheorie) 60.	
V. Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung bei den Derivaten der Phenylarsinsäure	62
Chemotherapeutischer Index 63 — Aromatische Antimonverbindungen (Phenylstibinsäuren) 65 — Arsacetin 72 — Arsenophenylglycin 75 — Tryparsamid 79 — Paraoxymetaaminophenylarsinsäure 82 — Stovarsol 84.	
VI. Allgemeines über Salvarsan und dessen Derivate	87
Wirkungsbreite des Salvarsans 88 — Neosalvarsan 93 — Sulfarsenol 93 — Arsalyt 94 — Sulfoxylsalvarsan 95 — Metallsalvarsane 95 — Kupfersalvarsan 96 — Silbersalvarsan 97 — Neosilbersalvarsan 99 — Salvarsanglykoside 101.	
VII. Zubereitung und Applikation der Salvarsanpräparate	102

	Seite
A. Herstellung, physikalische Eigenschaften und Haltbarkeit der Arsenobenzolderivate	102
Organischer Wasserfehler 107 — Wirkung der Elektrolyte (anorganischer Wasserfehler) 110 — Erhöhung der Haltbarkeit durch chemische Zusätze 111 — <i>Linsersche „Mischspritze“</i> 115 — Lösung der Arsenobenzolderivate in Zuckerlösungen 116.	
B. Experimentelle Ergebnisse über die Applikation der Salvarsanpräparate	119
Lokale Anwendung 119 — Perorale und rektale Verabreichung 120 — Salvarsansalbe 121 — Subcutane und intramuskuläre Injektion 121 — Salvarsandepots 124 — Intravenöse Einspritzung 125 — Intralumbale Anwendung 127.	
VIII. Pharmakologie und Toxikologie des Salvarsans und seiner Derivate	128
A. Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal des Salvarsans im Organismus	131
Zusammenhang zwischen Diffusionsgeschwindigkeit der Arsenobenzolderivate und ihrer Remanenz im Organismus 133 — Präcipitatbildung im Blute nach intravenöser Salvarsanzufuhr 135 — Hämolytische Wirkung der Arsenobenzole 141 — Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes durch Salvarsan 143 — Salvarsanverteilung im gesunden und kranken Organismus (Bedeutung der Histiocyten) 146.	
B. Die toxikologischen Wirkungen der Salvarsanpräparate im Organismus von Mensch und Tier	151
Wirkung auf Blutdruck 152 — auf Blutbestandteile 154 — auf Atmung 155 — auf Magen-Darmkanal und Stoffwechsel 156 — auf Zentralnervensystem 157 — „Anaphylaktoide Zustände“ 158 — Chronische Organveränderungen 161 — Abhängigkeit der toxischen Salvarsanwirkungen von der Reaktion und Konzentration der Lösung und der Injektionsgeschwindigkeit 161 — Unterstützende Momente (infektiöse Erkrankungen, Alkohol, Quecksilber, Ernährung usw.) 164 — „Spirochätenzerfallfieber“ 167 — Neurotrope Salvarsanwirkungen 169 — Chemische Verunreinigungen in den Salvarsanprodukten 171.	
C. Toxizität des Salvarsans und seiner Derivate für Versuchstiere	180
IX. Therapeutische Wirkung des Salvarsans und seiner Derivate	191
A. Experimentelle Erprobung der therapeutischen Wirksamkeit der Salvarsanpräparate	191
a) Spirochäteninfektionen 197 — b) Trypanosomeninfektionen 208 — c) Bakterielle Infektionen 211.	
B. Wirkungsweise des Salvarsans und seiner Derivate	214
Direkte Wirkung auf die Krankheitserreger 214 — Umwandlung des Salvarsans in das parasitocid wirkende Arsinoxid im Organismus 218 — Indirekte Wirkung des Salvarsans (<i>Ictus immunisatorius</i>) 223 — Vergleich der Heilwirkung des Salvarsans mit den therapeutischen Eigenschaften anderer Antisymphilitica (Quecksilber, Gold, Vanadium, Zink, Silber, Antimon, Wismut, Jod) 225.	
C. Kombinationstherapie	228
Theorie der Kombinationswirkung 228.	
X. Biologische Prüfung der Salvarsanpräparate	231
A. Deutsche Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate	232
B. Amerikanische Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate	235
C. Englische Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate	237
D. Prüfungsmethoden in anderen Ländern	238
Literaturverzeichnis	239

Chemie der organischen Arsenverbindungen

Von H. Bauer und L. Benda.

	Seite
Allgemeines	343
Einteilung der organischen Arsenverbindungen	344
Aliphatische Arsenverbindungen	346
Primäre aliphatische Arsenverbindungen	347
Methylarsinsäure	347
Elarson	349
Aliphatische Arsenoverbindungen	350
Sekundäre aliphatische Arsenverbindungen (Kakodylverbindungen)	351
Kakodyl	351
Tertiäre aliphatische Arsenverbindungen	354
Quartäre aliphatische Arsenverbindungen	354
Aromatische Arsenverbindungen	355
Primäre aromatische Arsenverbindungen	355
Phenylarsinsäure	355
Bartsche Synthese	355
Aminophenylarsinsäuren	359
Bechamps Reaktion, Arsenierung	359
Atoxyl, Arsanilsäure	360
Arsacetin	366
Hectine	368
Tryparsamid	368
Icterogen	371
Arsenhaltige Azofarbstoffe	372
o- und m-Arsanilsäure	372
Oxyphenylarsinsäuren	374
Phenolarsinsäure	374
Nitrophenolarsinsäure	375
Aminophenolarsinsäuren	378
3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure	378
Stovarsol, Spirocid	379
Carboxylierte Phenylarsinsäuren	382
Diarsinsäuren	383
Primäre aromatische Arsinoxyde	384
3-Amino-4-oxyphenylarsinoxyd	386
Aromatische Arsenoverbindungen	387
Arsenobenzol	389
Aminoarsenobenzole	391
Arsenophenylglycin	392
Arsalyt	394
Oxyarsenobenzole	396
Aminooxyarsenobenzole	397
Salvarsan	397
Salvarsannatrium	406
Galyl	408
Sulfarsphenamin, Sulfarsenol	409
Neosalvarsan	409
Fälschungen des Salvarsans und Neosalvarsans	411
Weitere Abkömmlinge des Salvarsans	414
Dioxypropylderivate	414
Unsymmetrische Arsenoverbindungen	418

	Seite
Polyarseno-, Arsen-Antimon-, Arsen-Phosphor-, Arsen-Wismutverbindungen u. a.	418
Komplexe Metallarsenverbindungen	419
Silbersalvarsan	419
Neosilbersalvarsan	422
Quecksilberarsenverbindungen	423
Aromatische Arsine	426
3-Amino-4-oxyphenylarsin	427
Sekundäre aromatische Arsenverbindungen	429
Tertiäre und quartäre aromatische Arsenverbindungen	433
Am Arsen geschwefelte Derivate aromatischer Arsenverbindungen	435
Arsenverbindungen mit komplizierteren Ringsystemen	436
Arsenverbindungen der Pyrazolonreihe	438
Sulfoxylsalvarsan	439
Arsenhaltige Farbstoffe	440
Arsenverbindungen mit ringförmig gebundenem Arsenatom	442
Phenarsazin	443
Arsanthren	444
Arsenhaltige organische Verbindungen, die Arsen nicht an Kohlenstoff gebunden enthalten (Ester usw.)	446
Arsenhaltige Eiweißverbindungen	447
Literaturverzeichnis	447
Verzeichnis der Patente	474

Das Schicksal des Salvarsans im Körper und seine Ausscheidung

Von E. Stühmer, Freiburg.

Intramuskuläre Injektion	486
Salvarsan per os	487
Rektale Anwendung	487
Intravenöse Anwendung	489
Untersuchungsmethoden	490
Beginn der Ausscheidung	492
Ausscheidungskurve	493
Individuelle Verschiedenheiten	494
Dauer der Ausscheidung	494
Ausscheidungswege	495
Urin	495
Darm	497
Speichel	498
Haut	498
Milch	498
Nachweis im Blute	500
Bindungen im Blute	502
Speicherung in den Geweben	503
Nervensystem	507
Liquor	508
Abbauvorgänge	510
Entgiftung	512
Einfluß des Lösungsmittels und der Konzentration	512
Verteilung in erkrankten Organen	514
Wiederholte Injektion	515
Wirkung gleichzeitiger Gaben von Hg und Jod	516
Literaturverzeichnis	517

Methodik und Technik der intravenösen Salvarsan- therapie

Von **E. Nathan**, Nürnberg.

Seite

Einleitung	523
Lösung der Salvarsanpräparate	524
Allgemeine Bemerkungen (Wasserfehler, Destillation und Sterilisierung des Wassers, Kochsalzlösung, Temperatur der Lösung, Lösungsart) .	524
Eröffnung der Ampulle	530
Lösung des Altsalvarsans zur Infusion und Injektion	530
Lösung des Neosalvarsans zur Infusion und Injektion	534
Lösung des Salvarsannatriums	535
Lösung des Neosalvarsans im Eigenserum	535
Lösung des Silbersalvarsans	535
Lösung des Sulfoxylatsalvarsans	536
Instrumentelle Technik und Apparatur der Infusion und Injektion	536
Allgemeine Bemerkungen über Sterilisierung	537
Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle	537
Wahl der Injektionsstelle	537
Stauung und Methoden zur Sichtbarmachung der Venen	538
Technik des Einstiches	539
Chirurgische Freilegung der Vene zur Infusion und Injektion	543
Technik und Apparatur der Infusion und Injektion des Altsalvarsans	550
Technik und Apparatur der Injektion des Neosalvarsans, Silbersalvarsans, Neosilbersalvarsans	550
Literaturverzeichnis	554

Therapeutische Anwendung und Wirkung der Salvarsanpräparate bei Menschen

Von **E. Bering**, Essen.

1. Die Wirkung des Salvarsans auf die Spirochäte	563
Bedeutung der im Organismus während der Salvarsanbehandlung sich abspie- lenden Vorgänge	563
Die zur Abtötung der Spirochäte notwendige Salvarsanmenge	564
2. Wirkung auf die Haut	565
Wirkung auf die Hauterscheinungen bei Lues I	565
Abheilen der Erscheinungen im Sekundärstadium	566
Hyperämisierende Wirkung auf die verschiedenen Gewebe (<i>Jarisch-Herx-</i> <i>heimersche Reaktion</i>)	567
Einfluß auf die Spätsyphilis, auf Lues maligna und Lues congenita.	568
3. Wirkung auf die serologischen Reaktionen	569
Die Theorie der Wa. R.	569
Negativbleiben der Reaktion	570
Negativwerden der positiven Reaktion	571
Provokation	572
Erklärung der Wirkungen	573
4. Ausscheidung des Salvarsans	574
Die Ausscheidung durch Urin, Darm, Milch, Schweiß	575
In welcher Form entledigt sich der Organismus des Salvarsans	576
Zeit und Menge der Ausscheidung	577
Fixations- und Entgiftungsstätten des Salvarsans im Körper	580
Literaturverzeichnis	581

Verlauf der Syphilis unter Salvarsantherapie

Von **B. Spiethoff**, Jena.

Seite

Monorezidiv	587
Monorezidive der Haut. — Neurorezidiv	
Anomalien im Krankheitsverlauf	589
Hemmende, hinausschiebende Wirkung des Salvarsans. — Syphilis gravis.	
— Rezidivlues bei negativer Serumreaktion. — Frühtertiarismus. —	
Liquorbefunde nach Salvarsanbehandlung. — Frühparalyse. — Frühtabes.	
— Einfluß des Salvarsans auf die Zahl der Paralyseerkrankungen.	
Reinfektion	595
Bedingungen für die Annahme einer Reinfektion. — Reinfektion und	
Schanker redux. — Statistisches über Reinfektionen. — Der matrimonielle	
Typus echter Reinfektion.	
Heilung	599
Wann ist die Annahme einer Heilung berechtigt? — Heilungsaussichten	
bei primärer Lues.	
Literaturverzeichnis	603

Die Frühbehandlung der Syphilis

Von **Karl Zieler** und **Rudolf Mutschler**.

Einleitung, Geschichtliches	607
Fortschritte durch die neueren Entdeckungen (Syphilis-	
erreger, Übertragbarkeit auf Tiere, Serodiagnostik, Salvarsan, Untersuchung	
der Rückenmarksflüssigkeit).	608
Tierexperimentelle Ergebnisse	609
Ergebnisse der Frühbehandlung der Syphilis beim	
Menschen	611
Mit Quecksilber allein 611; mit Salvarsan allein 612; mit Salvarsan und Hg	
nebeneinander 618	
Gründe für das Versagen einer Frühbehandlung	621
Begriff der Abortivbehandlung und Frühbehandlung	623
Vorbedingungen für die erfolgreiche Durchführung	
der Abortiv- bzw. Frühbehandlung	623
Sicherer Nachweis der erfolgten Ansteckung 623; Feststellung des Infektions-	
alters 623; Verhalten der benachbarten Lymphknoten 624; Verhalten	
und Prüfung der Wa. R. usw. im Verlauf der Frühbehandlung („sero-	
negative“ und „seropositive“ Primäraffekte, Bedeutung der verschiedenen	
serodiagnostischen Verfahren) 624; Berücksichtigung des allgemeinen	
Gesundheitszustandes 628; Verhalten der Körperwärme 628.	
Frühbehandlung der Syphilis im einzelnen	628
Seronegative Primäraffekte 628; seropositive Primäraffekte und frische all-	
gemeine Syphilis 630; Wert der Kombinationsbehandlung (Hg, Bi), aber	
überragende Bedeutung des Salvarsans für die Frühbehandlung 631.	
Schluß	632
Literaturverzeichnis	633

Reine Salvarsanbehandlung

Von **O. Naegeli**, Bern.

Seite

I. Allgemeiner Teil	641
Gründe und Gegengründe für reine Salvarsanbehandlung (Einleitung) . .	641
Kausale statt symptomatische Behandlung	644
Heilungschancen, wirkliche Sterilisation	644
Kolles Erfahrungen mit Abortivtherapie im Tierexperiment	644
Kriterien für eingetretene Heilung der Syphilis	645
Reinfektion und Superinfektion. Häufige Schwierigkeiten ihrer Unter- scheidung im praktischen Fall	645—646
Schlagwörter: „genügende Behandlung“	646
Individualisierendes Vorgehen. Gefahren der sogenannten Systeme und des schablonenhaften Behandelns. Das „Latentmachen“	647—648
Behandlungsfreie Intervalle zwischen den Kuren	648—650
Dauerbehandlung	650
Darreichungsformen	651—654
Dosierungsprobleme. Ictus therapeuticus maximus. Einschleichende Me- thoden. Salvarsanresistenz	654—660
Bedeutung der ersten Kur	662
Einschätzung der Serodiagnostik (Blut und Liquor) als Indikation für die Behandlung und als Wegleiter während der Kur	663—664
Wichtigkeit der klinischen und serologischen Nachkontrolle	665
Reaktivierung (Provokation) mit Salvarsan zur Diagnose	665
II. Spezieller Teil	667
Seronegative Frühsyphilis	667
Spätprimäre und sekundäre Syphilis	668—672
Tertiäres Stadium	673
Latenz	673—676
Reine Salvarsanbehandlung bei bes. Lokalisation der aktiven Lues. Er- krankungen des kardo-vaskulären Apparates. Schwangerenbehandlung	676—678
Literaturverzeichnis	678

Die kombinierte Salvarsan-Hg-Behandlung

Von **E. Stühmer**, Freiburg.

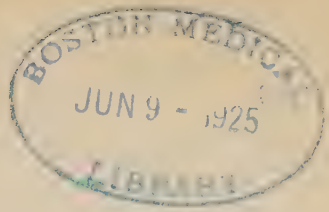
Unsere Kenntnisse vom biologischen Ablauf der Syphilis	683
Zweifel an der Zweckmäßigkeit mancher therapeutischer Eingriffe in diesem Ablauf	684
Wie wirken unsere Heilmittel	685
Salvarsan	686
Quecksilber	688
Kombination beider	690
Bedenken gegen gemeinsame Anwendung	693
Behandlungsschema	696
Literaturverzeichnis	698

Einzeitige Salvarsan-Hg-Therapie mit Hg-Salvarsan- gemischen

Von **W. Schönfeld**, Greifswald.

Geschichte der intravenösen Sublimatbehandlung und Entwicklung der ein- zeitigen Salvarsan-Hg-Behandlung	703—705
I. Die Hg-Salvarsangemische, ihre Anwendungs- weise, ihr Behandlungsmaß und ihre Ergebnisse	705—717

	Seite
1. Ausführung und Behandlungsmaß bei Männern und Frauen . . .	706—710
2. Ergebnisse.	710—716
Allgemeine Richtlinien zur Beurteilung der Wirkungsweise eines syphi-	
litischen Heilmittels am Menschen	710
a) Die augenblickliche Wirkung der Hg-Salvarsangemische auf die	
Spirochäten	711
b) Die augenblickliche Wirkung auf die klinischen und serologischen	
Erscheinungen	712
c) Die Dauerwirkung in serologischer und klinischer Beziehung . .	716
II. Die Nebenwirkungen	717—725
Nebenerscheinungen an Haut, Schleimhaut und inneren Organen. . . .	717
Die Geruchs- und Geschmacksstörungen	720
Die Störungen am Zentral-Nervensystem	721
Todesfälle:	
a) Bei den Sublimat-Neosalvarsangemischen	721
b) Bei den Novasurol-Salvarsangemischen	722
III. Die tierexperimentellen Ergebnisse	725—728
IV. Über die chemischen Umsetzungen in den Hg-Sal-	
varsangemischen	728—730
V. Schlußbetrachtungen	731—735
Vorteile dieser Behandlungsart der Syphilis	731
Nachteile dieser Behandlungsart der Syphilis	732
Die zusammenfassende Beurteilung und Indikation für die Anwendung	
dieser Behandlungsart der Syphilis	734
Literaturverzeichnis	735



Einleitung.

Von **W. Kollé** und **K. Zieler**.

Es bedarf vielleicht keiner ausführlichen Begründung für die Herausgabe eines Werkes, wie das vorliegende es darstellt. Denn es wird jedem, der sich dem Studium der einzelnen Kapitel dieses Handbuches unterzieht, klar werden, daß über das in Tausenden von Arbeiten behandelte Salvarsanangebot eine zusammenfassende — teils ordnende, teils kritische — Darstellung notwendig ist. Wenn wir im folgenden einen Überblick über den Inhalt und Zweck des Werkes geben und einige besonders wichtige Fragen kurz beleuchten, wird es nur einiger Beispiele bedürfen, um die Berechtigung für die Herausgabe dieses Werkes zu beweisen, das sich in erster Linie mit der Salvarsantherapie der Syphilis beschäftigt, das aber bei der wissenschaftlichen Darlegung dieser Materie auch die Grundlagen der Chemotherapie sowie viele biologische und therapeutische Fragen der Syphilis und einer Reihe anderer Krankheiten im besonderen behandelt.

Die Entdeckung des Salvarsans durch *Paul Ehrlich* ist eine medizinische Tat ersten Ranges und reiht sich bestimmten Entdeckungen, die in gleicher Richtung liegen, ergänzend an. Es sind das vor allem die Auffindung einer Methodik zum Nachweis und zur Züchtung der Infektionserreger durch *Robert Koch*, der damit die Ätiologie der meisten Infektionskrankheiten klärte und die moderne Bakteriologie begründete, sowie die Entdeckung von Gegengiften gegen Toxine bestimmter Erreger im Blutserum der Infizierten, die mit dem Namen *v. Behring* für immer verknüpft ist. Die Auffindung des Salvarsans greift aber auch in die immunbiologischen Gebiete ein und stellt sich den Großtaten von *Jenner*, *Pasteur* und *R. Koch*, den Entdeckungen von *R. Pfeiffer*, *Löffler* u. v. a. an die Seite. Sie ist auf dem Spezialgebiete der Syphilis, des Recurrenzfiebers sowie der Framboesie und der Trypanosomenkrankheiten in Parallele zu setzen zu den Arbeiten von *Schaudinn*, der bei gemeinsamer Arbeit mit *E. Hoffmann* den Erreger der Syphilis fand, von *Obermeier*, der die Recurrenzspirochäte entdeckte, von *Bruce* u. a., welche die Erreger der Trypanosomenkrankheiten feststellten. Es war aber mit der Auffindung des Salvarsans nicht nur ein Heilmittel für die Syphilis und gewisse andere Erkrankungen gefunden, sondern auch ein Abschluß eines Problems der spezifisch-ätiologischen Iatrochemie erzielt, wie sie schon *Paracelsus* vorgeschwebt hat. Daher das große Interesse der

Ärzte aller Länder und in allen Zweigen der Medizin, das neue Mittel anzuwenden, es klinisch und experimentell zu studieren und über die Ergebnisse zu berichten.

Die Literatur über das Salvarsan ist infolgedessen eine ungeheuer große geworden; sie enthält einerseits ein wichtiges Tatsachenmaterial experimenteller, rein wissenschaftlicher Befunde, andererseits zahlreiche Erfahrungen über die klinische Bedeutung und die therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans bei Menschen und Tieren. Aber diese Literatur ist sehr zerstreut und nicht nur in den verschiedenen Weltsprachen, sondern auch in Zeitschriften fast aller Spezialgebiete der Medizin veröffentlicht. Das Anwendungsgebiet des Salvarsans und anderer Derivate des Arsenobenzols ist sehr ausgedehnt: Die genannten Substanzen zeigen bei den verschiedensten Krankheiten, in erster Linie bei der Syphilis und der Framboesie, bei der Recurrens- und den Trypanosomenkrankheiten sowie bei gewissen durch bakterielle Erreger bedingten Infektionen bzw. bei Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt sind, eine therapeutische Wirksamkeit. Schon daraus erhellt, wie wichtig eine solche Sammlung und kritische Sichtung bzw. Beurteilung von Forschungsergebnissen und klinischen Beobachtungen für alle diejenigen ist, welche die Salvarsanpräparate wissenschaftlich studieren oder praktisch verwenden müssen. Diesem Zwecke soll das Handbuch dienen.

Wenn in dem vorliegenden Werke die für das therapeutische Vorgehen des Praktikers wichtigen Gesichtspunkte, so vor allem die Anwendungsweise der verschiedenen Arsenobenzolpräparate, die Indikationen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßregeln, welche bei der Anwendung des Salvarsans und seiner Derivate zu beachten sind, die Nebenwirkungen, die Gefahren, Schwierigkeiten und Grenzen der Salvarsantherapie eingehend besprochen sind, so ist doch ein breiter Raum der rein experimentell wissenschaftlichen und chemischen Seite des Salvarsanproblems gewidmet.

Die Erfolge des Salvarsans in der therapeutischen Praxis stellen gewissermaßen ein Experimentum crucis größten Stiles für die Richtigkeit der mit dem Namen von *Paul Ehrlich* verknüpften wissenschaftlichen Ideen und der Ergebnisse seiner im Laboratorium durchgeführten Experimentalarbeiten dar. Die Einführung der verschiedenen Salvarsanpräparate in die Praxis war der Schlußstein in dem Gebäude der experimentellen Chemotherapie der Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten, aber nicht nur dieser, sondern der modernen chemotherapeutischen Bestrebungen überhaupt, soweit sie bei dem heutigen Stande der Biologie — und was ebenso wichtig ist, der Chemie — möglich waren. Die Salvarsantherapie ist so ein Prüfstein für die Bewertung der experimentellen, von *Paul Ehrlich* begründeten Chemotherapie und überhaupt der jetzt zur Auffindung neuer chemischer Heilmittel verwandten chemotherapeutischen Methoden geworden.

Der Tierversuch hat ja für die Auffindung von Präparaten, die der Therapie des kranken Menschen dienen sollen, seine Grenzen, und es gibt keinen Therapeuten, der ohne weiteres aus der Wirksamkeit eines Medikamentes beim Versuchstier Schlüsse auf dessen Verwendbarkeit in der menschlichen Therapie ziehen würde. Die im Tierversuch ermittelten Haupttatsachen über die Wirksamkeit des Salvarsans gegenüber dem Syphiliserreger, über die Möglichkeit der Abortivheilung und über die relative Unschädlichkeit des Mittels in den Dosen, die zu einer Heilung führen können, wurden bei diesem sozusagen Massenexperimente größten Stiles, wie die Einführung des Salvarsans in die therapeutische Praxis des Arztes und Klinikers sie darstellte, durchaus bestätigt. Die für die Anwendung in Betracht kommenden Indikationen, die Dosierung, die Vorsichtsmaßregeln, die Wirksamkeit des Salvarsans in den verschiedenen Stadien der Syphilis, die Beeinflussung des Krankheitsablaufes usw. können natürlich, soweit es den syphilitisch infizierten Menschen betrifft, nur durch den Kliniker beurteilt werden. Dieser ist allein in der Lage, zu prüfen, was das mit Hilfe der Tierversuche gewonnene Medikament bei Behandlung von Infektionskrankheiten des Menschen, vor allem bei Syphilis und verwandten Erkrankungen, leistet. Aber gerade hier, bei der Salvarsantherapie der menschlichen Syphilis, hat es sich gezeigt, wie viele im Tierversuch gewonnene allgemein biologische Erfahrungen sich für die praktische Anwendung beim Menschen nützlich erwiesen haben.

Zur Ergänzung aller biologischen Experimentaltatsachen, aber auch für das Verständnis der Wirkungen der Salvarsanpräparate, ihrer Nebenwirkungen, der Gefahren der Salvarsantherapie, der Schwierigkeiten für die Gewinnung einwandfreier Präparate ist es notwendig, die Chemie der Arsenobenzolderivate, die komplizierten Methoden ihrer Darstellung, ihre Zusammensetzung und die Strukturformeln usw. klar zu überschauen. Zu diesem Zwecke haben wir der chemischen Seite der Chemotherapie mit aromatischen Arsenikalien, namentlich der Beschreibung der einzelnen Derivate der Phenylarsinsäure, ihrer chemischen Eigenschaften und ihres chemisch-physikalischen Verhaltens einen breiten Raum zugeteilt. Die durch *Dr. Benda* und *Dr. Bauer* verfaßte, bis auf die letzte Zeit ergänzte und den neuesten Forschungsergebnissen Rechnung tragende Darstellung, die sich an die über den gleichen Gegenstand veröffentlichte Monographie von *Ehrlichs* Mitarbeiter *Bertheim* anschließt, gibt ein vollständiges Bild über die chemische Seite der zur Entdeckung des Salvarsans und zum weiteren Ausbau der Arsenobenzoltherapie unternommenen Forschungen. Aus ihnen werden nicht nur der chemisch-therapeutische Forscher, der Biologe und der an chemotherapeutischen Forschungen beteiligte Chemiker, sondern auch der Kliniker sich Rat holen können.

Es erscheint uns wichtig, daß die Fachärzte und Kliniker, die das Salvarsan anwenden, aus dem vorliegenden Werke sich nicht nur über den

Stand dieser chemischen Fragen orientieren und daraus ersehen können, welche Probleme gelöst sind und welche noch der Lösung harren, sondern daß sie — wenigstens in großen Zügen — die Entwicklung der Chemotherapie überhaupt, im besonderen aber desjenigen Teiles der Forschung, welcher zur Auffindung des Salvarsans führte, an der Hand einer eingehenden Darstellung, wie sie der Beitrag von *Schlossberger* gibt, verfolgen können. Vor allem erscheint es uns notwendig, auf die unerläßliche, historisch entwickelte und nach den Methoden und Zielen begründete Abgrenzung der Chemotherapie von der Pharmakologie etwas näher hinzuweisen.

Die Chemotherapie hat in gleicher Weise wie die Pharmakologie aus den Ergebnissen der analytischen und synthetischen Chemie die Anregung gewonnen, neue Körper für Heilzwecke herzustellen, aber der Zweck der Anwendung dieser Heilstoffe und ihre Prüfung darauf, wieweit sie zweckentsprechend sind, sind bei der Pharmakologie und der Chemotherapie durchaus verschieden. Hier zeigt sich der grundlegende Unterschied zwischen den beiden Disziplinen. Dabei ist es interessant, festzustellen, daß die medikamentöse Therapie, wie sie *Paracelsus* vorschwebte, ursprünglich derjenige Zweig der medizinischen Wissenschaft war, der für jede Krankheit ein spezifisches Mittel, ein sogenanntes Arcanum finden wollte. Indem *Paracelsus* suchte, durch bestimmte Mittel auf die *Materia peccans* oder auf die in das Blut eingedrungenen Schädlichkeiten, die später sogenannten Miasmen und Contagien, die „Ursache der Dyserasien“, einzuwirken, wurde er der eigentliche Begründer der spezifischen Arzneibehandlung, auch der Infektionskrankheiten. Es schwebten ihm Ziele vor, die erst durch die moderne Chemotherapie gelöst worden sind. Nicht oft und scharf genug kann auf den roten Faden hingewiesen werden, der sich seit alten Zeiten bis auf die Neuzeit durch das Streben der Ärzte beim Suchen nach chemischen Mitteln, welche Krankheiten heilen, nach sogenannten „Pharmaka“, also nach einer Bereicherung des pharmakologischen Arzneischatzes, zieht, nämlich auf das Bestreben, Specifica zu finden. Aber ebenso muß jedem, der sich mit der Chemotherapie und im besonderen mit der Salvarsanbehandlung beschäftigt, klar werden, daß die wissenschaftliche Chemotherapie, der wir das Salvarsan verdanken, in der Entwicklung der wissenschaftlichen Pharmakologie nicht Platz hatte. Denn die Pharmakologie wandte sich sehr bald, nachdem die Chemie die großen Fortschritte unter *Berzelius*, *Wöhler* und *Liebig* durch die Synthese neuer, namentlich organischer Verbindungen erzielt hatte, bei ihren Untersuchungen über die Wirkungen neu dargestellter Substanzen auf den menschlichen Organismus ganz bestimmten Zielen zu. Diese Richtung der Pharmakologie, die als die wissenschaftliche bezeichnet wird, hat mit der empirischen Therapeutik in älteren Zeiten ebensowenig zu tun, wie mit der modernen Chemotherapie. Denn die wissenschaftliche Pharmakologie sucht vor allen Dingen die Anwendung, Herstellung und Dosierung der Arzneimittel, ebenso wie ihre Wirksamkeit, wissenschaftlich zu erforschen, aber fast ausschließlich in ihrer Wirkung auf bestimmte Organe und Organsysteme des gesunden Tierkörpers.

Es folgt hieraus, daß die Pharmakologie in erster Linie auf die Beeinflussung der durch die erkrankten Organe bedingten Symptome hinzielt, während die moderne Chemotherapie oder ätiologische Iatrochemie darauf ausgeht, die Wirkung der chemischen Stoffe am künstlich krank gemachten Tier wissenschaftlich zu durchforschen und zu prüfen, also Mittel aufzufinden, welche auf die im infizierten Organismus sich vermehrenden Krankheitserreger einwirken, ohne die Zellen lebenswichtiger Organe des von der Krankheit ergriffenen Körpers wesentlich zu schädigen. Die moderne Chemotherapie hat also mit der wissenschaftlichen Pharmakologie im wesentlichen ebenso wenig gemeinsam, wie die Iatrochemie des *Paracelsus*. Dagegen hat die Chemotherapie zweifellos viele Berührungspunkte mit den von *Paracelsus* inaugurierten, in ihren Anfängen schon durch das ganze Mittelalter sich erstreckenden Ideen der Iatrochemiker, welche in dem Bestreben, eine Radikalbehandlung durchzuführen, bei zahlreichen Erkrankungen, darunter auch Infektionskrankheiten, die verschiedensten chemischen Substanzen, insbesondere Verbindungen der Metalle Kupfer und Quecksilber, allerdings wahllos, ausprobierten. Es fehlte den Iatrochemikern eben die Möglichkeit des systematischen Arbeitens, wie es erst die moderne Forschung mit Hilfe der Tierversuche durchführen konnte. Der Berührungspunkt der alten und der neuen Heilmethoden mit chemischen Mitteln liegt in der Natur der Beobachtungen, ob ein Stoff bei Infektionskrankheiten günstig und heilend wirkt oder nicht. Wie die alten Empiriker zufällig zu dem Quecksilber gelangten und es als Heilmittel für Syphilis erkannten, so sucht die moderne Chemotherapie systematisch durch Tierversuche die Elemente und von ihnen abgeleitete chemische Körperklassen auf ihre Wirksamkeit gegenüber bestimmten Infektionserregern zu erforschen und darauf weiterbauend neue, möglichst wirksame, für den infizierten Körper in den Heildosen unschädliche Substanzen durch chemische Methoden zielbewußt herzustellen.

Wenn wir also von den modernen chemotherapeutischen Problemen sprechen, so muß an das zielbewußte und nach Gesetzen suchende Streben gedacht werden, mit Hilfe des Tierexperimentes Substanzen zu gewinnen, „die die Krankheit als solche vernichten und damit das Übel von der Wurzel aus bekämpfen“, wie es in den Arbeiten von *P. Ehrlich* zutage tritt. Das Ziel der Chemotherapie ist also dasselbe, wie das der ihr nahe verwandten Serumtherapie, die bei einigen Infektionskrankheiten die Befreiung des erkrankten Organismus von den Infektionsstoffen in vollkommenem Maße zu bewirken imstande ist. Bei einer Reihe von Infektionen, speziell bei Protozoenerkrankungen, bei Tuberkulose u. a., versagt jedoch die serumtherapeutische Behandlung mehr oder weniger voll-

ständig. Hier sucht nun die Chemotherapie durch Auffinden geeigneter chemischer Stoffe eine Befreiung von den krankmachenden Mikroorganismen zu erzielen.

Es ist das Verdienst von *P. Ehrlich*, das notwendige Suchen nach neuen chemischen Mitteln zur Heilung von Infektionskrankheiten auf eine wissenschaftliche Basis gestellt und zugleich durch genial angelegte Versuche Beweise für die Richtigkeit der Theorien erbracht zu haben, die er auf Grund scharfsinniger Überlegungen geschaffen hatte. *Ehrlich* ging bei seinen zielbewußten Bestrebungen, die Infektionsstoffe im lebenden Körper abzutöten, von einem, wie er sagt, selbstverständlichen Grundsatz aus, den wir mit seinen Worten wiedergeben: „Wenn für die Chemie das Gesetz gilt: *Corpora non agunt, nisi liquida*, so ist für die Chemotherapie maßgebend: *Corpora non agunt, nisi fixata*. Auf den speziellen Fall angewandt, soll dieses heißen, daß Parasiten nur von solchen Stoffen abgetötet werden können, zu denen sie eine gewisse Verwandtschaft haben, dank deren sie von den Mikroorganismen verankert werden. Solche Stoffe bezeichne ich als parasitrop. Nun sind die Substanzen, die zur Abtötung der Parasiten dienen, auch Gifte, gleichzeitig auch organotrop, d. h. sie haben Verwandtschaft zu lebenswichtigen Organen und werden in ihnen gebunden. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß nur solche Substanzen praktisch als Heilstoffe Verwendung finden können, in denen Organotropie und Parasitotropie in einem richtigen Verhältnis stehen.“

Man kann daher die Chemotherapie ganz allgemein als die Lehre von der Heilung der Infektionskrankheiten durch chemisch definierte Substanzen, im besonderen nach ihrem Begründer *P. Ehrlich* als die Wissenschaft bezeichnen, die sich mit der Auffindung und Erprobung von spezifisch auf die Infektionserreger wirkenden chemischen Körpern zu beschäftigen hat. Bei der experimentell-biologischen Untersuchung derartiger Mittel ist der lebende gesunde oder infizierte Tierkörper das feinste Reagens, fast immer viel empfindlicher als die chemischen Prüfungen. Der Versuch im Reagensglas kann das Tierexperiment, wie wir noch weiter unten sehen werden, nicht ersetzen. *P. Ehrlich* wandte sich aus diesem Grunde frühzeitig den Vitalfärbungen des tierischen Körpers zu, um mit Hilfe der Farbstoffe das Verhalten des tierischen Organismus und einzelner Organe zu den Farbstoffen kennenzulernen und dadurch die chemotherapeutisch benutzbaren Verteilungsgesetze von Farbstoffen zu erkennen. Im Verfolg der Ergebnisse der Forschungen über die Fixation der Farben auf Pflanzenfasern und auf tierische Zellen (Blutfärbungen) entstanden so allmählich die Richtpfeiler, nach denen gebaut werden konnte.

Dadurch, daß sich *Ehrlich* bemühte, zur Lösung der Probleme der Chemotherapie der Infektionskrankheiten und um den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution der Heilmittel einerseits und ihrer Verteilung in den Organen sowie ihrer Wirkung auf den infizierten Körper und die krankmachenden Parasiten andererseits zu klären, stellte er den Zusammenhang zwischen der chemischen und der biologischen Auffassung her. Die

Klärung der die chemischen Probleme berührenden Fragen, warum die chemischen Körper so verschieden auf die einzelnen Krankheitserreger wirken und wie sie es tun, wurde ihm durch die bei seinen Blutfärbungsstudien und durch die später bei experimentellen Trypanosomenkrankheiten mit mehreren Chemikalien gemachten Beobachtungen und die im Anschluß daran aufgestellten Theorien wesentlich erleichtert.

Um ein vollständiges Bild der ganzen Frage der Chemotherapie der Syphilis zu geben und das Verständnis der Salvarsanfrage vom chemischen, therapeutischen und biologischen Standpunkte aus lückenlos zu gestalten, ist deshalb ein ziemlich breiter Raum der Entwicklung des experimentellen Teiles gewidmet. Die Experimentalstudien an trypanosomen- und recurrensinfizierten Tieren, an künstlich syphilitisch gemachten Kaninchen, der Verlauf dieser experimentellen Krankheiten, die Wirksamkeit des Salvarsans auf die verschiedenen Stadien dieser Infektionen sind ausführlich besprochen. Dabei wurden eingehend die chemotherapeutische Methodik, die Impfmethoden zur Erzielung der Infektion, die Technik der Injektion usw. beschrieben. Die Entstehung der Rezidivstämme, welche für die Heilung aller akuten und chronischen Protozoeninfektionskrankheiten so große Bedeutung gewonnen haben, die Bedeutung und Vielheit der Fragen der Chemorezeptoren, die Möglichkeit der adaptiven und der mutativen Festigung sind ausführlich dargelegt. Dabei wurden nicht nur die Arsenobenzolderivate im speziellen, sondern auch die Farbstoffe und andere chemotherapeutisch wichtige Substanzen in ihrer Wirkung auf derartige Parasiten eingehend besprochen. Auf die Bedeutung der Organotropie ist namentlich bei der Erörterung des Problems der „Therapia magna sterilisans“ hingewiesen worden; diese hängt ihrerseits mit der Bildung von arzneifesten Stämmen aufs engste zusammen. Um die Möglichkeit der häufigen Anwendung eines derartigen Mittels, wie es das Salvarsan darstellt, und damit die Möglichkeit einer Entstehung salvarsanfester Parasitenstämme zu diskutieren, war daher eine eingehende Auseinandersetzung der Verhältnisse optimaler und minimaler Organotropie notwendige Vorbedingung. Die experimentellen Grundlagen für den Begriff der Dosis curativa, Dosis toxica bzw. tolerata und für den therapeutischen Quotienten sind für die Praxis der Salvarsantherapie, namentlich der „Therapia magna sterilisans“, ebenso wie für den Komplex der Salvarsannebenwirkungen und den Wert der Frühbehandlung, wie der Etappenbehandlung der Syphilis von allergrößter Bedeutung. In dem experimentellen Teil sind daher nicht nur die Methoden und Ergebnisse der zur Bestimmung der tödlichen Menge und der Heildosis sowie zur Analysierung der Vergiftungserscheinungen unternommenen Untersuchungen ausführlich besprochen, sondern auch die für die Sterilisierung des syphilitisch infizierten Organismus maßgebenden Gesichtspunkte, d. h. die Frühbehandlung in großen Dosen, die sogenannte „Abortiv“-Behandlung, eingehend erörtert. Denn die „Therapia magna sterilisans“ im weiteren

Sinne ist das erstrebenswerte Ziel der Syphilistherapie. Man muß sich bei ihrer Anwendung unbedingt darüber klar sein, daß ein gewisses Risiko damit verbunden ist. Denn ein Mittel, das den lebenden Menschen- oder Tierkörper von einem gefährlichen Infektionsstoff befreien soll, kann nicht immer harmlos sein und muß unter allen Umständen als heroisch gelten. Die Anwendung eines solchen Mittels verlangt daher dessen genaueste Kenntnis hinsichtlich seiner Wirkungen und Nebenwirkungen. Sie ist mit der Vornahme einer Operation zu vergleichen, die, wenn sie gelingt, segensreich ist, deren Ausführung aber mit Gefahr verbunden ist. Im besonderen gelten solche Voraussetzungen für die Abortivbehandlung der Syphilis. Seit *Ehrlich* die folgenden Worte schrieb: „Das Vorgehen der modernen Chemotherapie, der es in unzähligen Tierversuchen gelingt, mit einem Schläge schwerste Infektionen zu heilen, möchte ich in Analogie setzen mit dem Vorgehen des Chirurgen, der mit seinem Eingriff das Kranke aus dem Körper entfernt . . .“, sind nicht nur von den Klinikern vielfache Erfahrungen gesammelt und veröffentlicht, sondern auch neue experimentelle Untersuchungen über das Problem der Abortivbehandlung der Syphilis angestellt worden.

Es sei hier auf die von dem einen von uns im Georg Speyer-Haus mit Arsenobenzolderivaten, Quecksilber- und Wismutverbindungen angestellten Versuche verwiesen. Es ist von *Kolle* der Beweis erbracht, daß die Sterilisierung der mit *Spirochaeta pallida* infizierten Kaninchen, wie es *Ehrlich* auf Grund seiner Versuche an trypanosomen- und recurrensinfizierten Mäusen annahm, tatsächlich mit Salvarsan in einem hohen Prozentsatz (zirka 80 bis 90%) während der ersten Wochen nach der Infektion gelingt. Die Quecksilber- und Wismutverbindungen stehen hier weit hinter dem Salvarsan zurück, wenn ihnen auch die Fähigkeit, als Depotmittel zur Heilung der Syphilis geeignet zu sein, nicht bestritten werden kann. Aber die Wirkungen von Quecksilber- und Wismutverbindungen als Sterilisierungsmittel sind so unzuverlässig, daß wir sie nicht mit denjenigen des Salvarsans vergleichen können.

In der neueren Zeit hat sich die Forschung auch der Bedeutung der physikalisch-chemischen Faktoren, sowohl des physikalisch-chemischen Zustandes der Medikamente in verschiedenen Lösungsmitteln, wie ihres Verhaltens nach Einverleibung z. B. der verschiedenen Arsenobenzolderivate in den Tierkörper und den Menschen nach der physikalisch-chemischen Richtung, zugewandt. Es kann ja keinem Zweifel unterliegen, daß der physikalisch-chemische Zustand eines Medikamentes neben dem strukturechemischen Verhalten von Einfluß auf die Wirksamkeit beim gesunden und infizierten tierischen und menschlichen Organismus ist. Aber man muß sich dabei zweierlei klar machen, nämlich einmal, daß die chemische Struktur eines Körpers in letzter Instanz die Ursache für sein physikalisches Verhalten ist und zweitens, daß im Brennpunkt der Chemotherapie die

auf der Struktur und Zusammensetzung beruhende chemische Verwandtschaft, die Affinität der chemischen Körper zu den Parasiten einerseits und den Körperzellen andererseits steht. Die infolge der chemischen Verwandtschaft zu bestimmten Teilen der Parasitenzelle, namentlich des Kernes, aber auch lebenswichtiger anderer Teile, stattfindende Verankerung eines Chemikals, das infolge der Fixierung die Parasiten schädigt oder zugrunde richtet, ist der Zielpunkt bei dem Vorgehen des Chemotherapeuten. Alle experimentellen Erfahrungen deuten darauf hin, daß in erster Linie hier rein chemische, auf Strukturverschiedenheiten der einzelnen Körper beruhende Kräfte in Wirkung treten. Das physikalisch-chemische Verhalten kann erst sekundär zur Erklärung der Wirkungsweise in vivo herangezogen werden. So bedeutungsvoll für das Eindringen der gelösten Chemotherapeutica in Zellen — sei es des Körpers, sei es der Parasiten — für die Zeitdauer, in der das Eindringen erfolgt, für die Ausscheidung, also unter Umständen auch für gewisse quantitative Unterschiede der Parasitotropie und Organotropie das physikalisch-chemische Verhalten der Chemotherapeutica ist, so ist doch das Primäre und Wesentliche für die Erklärung der chemotherapeutischen Dynamik die chemische Eigenschaft eines Stoffes, wie sie in den Strukturformeln ihren Ausdruck findet. In letzter Instanz bedingen ja auch da, wo wir im einzelnen noch nicht darüber orientiert sind, auf chemischen Valenzen beruhende Kräfte das physikalische Verhalten der einzelnen Medikamente im lebenden Körper. Ja es sind letzthin, wie die neuere Atomforschung gezeigt hat, dieselben Kräfte, die das strukturell-chemisch Darstellbare einerseits und das Verhalten andererseits, welches wir als physikalisch bezeichnen, bedingen. Gerade die Ergebnisse der neueren Forschung über die Atomtheorie und das Verhalten von chemischen Körpern in verschiedenen Lösungsmitteln, die Lösungsverhältnisse und die Bedeutung der Nebervalenzen bei der Einführung komplizierter zusammengesetzter chemischer Verbindungen, wie wir sie im lebenden Körper annehmen müssen, eröffnen hier den Ausblick, daß mit den weiteren Fortschritten der chemischen Forschung noch vieles auch in Formeln und Strukturbildern sich greifbar wird machen lassen, was man jetzt als chemisch-physikalische oder kolloidale Reaktionen auffaßt.

Für den praktischen Chemotherapeuten, für den Kliniker und Arzt, der sich mit diesen Problemen beim kranken Menschen beschäftigt, wird ein Überblick über den Stand der tierexperimentellen Forschung bezüglich der Nebenwirkungen von strukturell-chemisch verschiedenen Substanzen, namentlich Arsenobenzolderivaten, die Beurteilung der beim Menschen in seltenen Fällen zu beobachtenden Giftwirkungen und Nebenwirkungen erleichtern.

Es sei nur erwähnt die Wirkung der Injektion von Salvarsanpräparaten auf die Zusammensetzung des Blutes; auf die Blutkörperchen, auf die Serumweißstoffe, das Gerinnungsvermögen des Blutes; die „anaphylaktoiden“

Erscheinungen, den Schock, wie er nach Injektionen verschiedener Salvarsanpräparate auftritt, auf die Ausscheidungsverhältnisse, je nachdem sie mehr kolloidal oder halbkolloidal oder kristallinisch sind; auf den Einfluß dieser physikalischen Momente auf die Organotropie, namentlich die Neurotropie, um hier nur einige Beispiele herauszugreifen.

Der Leser wird auch sehen, daß in diesem Gebiete der Salvarsanwirkungen und -nebenwirkungen noch vieles dunkel ist und daß die weitere Forschung hier noch ein großes Feld der Betätigung findet; er wird aber auch erkennen, daß die Forschung ihre Grenzen hat und nicht unwesentlich durch den Stand unserer chemischen Kenntnisse — weniger auf dem Gebiete der Arsenobenzolderivate, als des lebenden Körpers — beschränkt wird. Es ist deshalb auch kein Zufall gewesen, daß der Altmeister der Chemotherapie *Paul Ehrlich* es nach vielen Bemühungen aufgegeben hat, das Schicksal der Chemotherapeutica im Körper bis in alle Einzelheiten chemisch verfolgen zu wollen. Die Verhältnisse liegen hier zu kompliziert, als daß man im Einzelfalle mit chemischen Methoden das chemische Schicksal der einverleibten Verbindungen, ihre Abbaustufen verfolgen könnte, soweit sie nicht unverändert oder nur zum Teil abgebaut aus dem Körper ausgeschieden werden. Gerade hier hat *Ehrlich* sich in meisterhafter Weise Beschränkung auferlegt. Er hat den tierischen Körper als ein großes kompliziertes Konglomerat von chemischen Stoffen mit den verschiedensten Affinitäten, mit den verschiedensten Organen, mit verschiedenartig gebauten Zellen aufgefaßt und lediglich sich darauf konzentriert, die Mittel daraufhin zu untersuchen, daß sie möglichst wenig die lebenswichtigen Organe und die in diesen enthaltenen, in Zellen verteilten lebenswichtigen chemischen Verbindungen, meist Eiweißverbindungen komplizierterer Struktur, schädigen oder vernichten, und daß sie auch bei häufig einverleibter Dosis für den Körper unschädlich, dabei doch imstande sind, die Parasiten sicher abzutöten.

Die einzelnen Salvarsanpräparate, sämtlich Arsenobenzolderivate, sind in bezug auf ihre chemotherapeutische Leistungsfähigkeit gegenüber den verschiedenen Infektionserregern ausführlich behandelt. Nicht nur für die von *P. Ehrlich* gefundenen ersten Salvarsanpräparate (Altsalvarsan, Salvarsannatrium, Neosalvarsan), sondern auch für die neueren, in Verfolg von *Ehrlichs* Arbeiten von *Kolle*, *Giemsa* u. a. in die Therapie eingeführten Verbindungen (Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Sulfoxylsalvarsan, Arsalyt usw.) sind die experimentellen Grundlagen eingehend dargelegt.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der verschiedenen Organe von Patienten, die nach Salvarsaninjektionen verstorben sind, besonders die in der Ätiologie noch etwas dunkle Encephalitis haemorrhagica, wurden ausführlich besprochen, ebenso die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Es ist leider noch keine Statistik vorhanden, die durch Registrierung der Salvarsan-

todesfälle, wie sie die Chloroformtodesstatistik bietet, einen Einblick in die Ursachen der Salvarsantodesfälle ermöglichte, so wünschenswert eine derartige Statistik wäre. Es ist aber zu betonen, daß es Ärzte gibt, die mehr als 100.000 Salvarsaninjektionen gemacht haben, ohne einen Todesfall zu erleben, während bei anderen sich die Todesfälle zum Teil in gewissen Zeitabschnitten häufiger zeigen. Es liegt nahe, hier an Fehler der Technik oder der Behandlung und Dosierung zu denken. Durch eine einwandfreie Registrierung aller Salvarsantodesfälle ließe sich sicher Licht in die Ätiologie der immerhin seltenen bedauerlichen Unglücksfälle bringen. Die Todesfälle nach Salvarsaninjektionen sind prozentual viel geringer als die nach Chloroformnarkose zu verzeichnenden.

Von größter Wichtigkeit für die praktische Salvarsantherapie ist aber auch die Prüfung der Salvarsanpräparate. Sie steht im engsten Zusammenhang mit der Toxikologie der Arsenobenzolderivate und ihren pharmakodynamischen Wirkungen, über die gleichfalls, soweit es Tierversuche betrifft, eingehend berichtet ist.

Die experimentellen Unterlagen der Salvarsanbehandlung stehen also auf gutem Grunde und es gibt hier kaum noch eine Frage, die nicht in der Hauptsache geklärt wäre, wenigstens soweit, als es bei dem heutigen Stande der Chemie möglich ist. Dagegen liegt die Salvarsanbehandlung beim syphilitischen Menschen weniger einfach. Es bestehen hier Schwierigkeiten mehrfacher Art. Einmal können wir die Erfahrungen des Tierversuches nicht ohne weiteres und zuweilen nur bedingt auf den Menschen übertragen. Denn für so manche Erscheinungen beim Menschen fehlen vergleichbare beim Tier (z. B. Neurorezidive). Trotzdem bleibt natürlich die experimentelle Forschung die Grundlage für die Aufklärung vieler Fragen und geeignet, die klinischen Erfahrungen am Menschen zu ergänzen. Dann bringen es die äußeren Bedingungen der klinischen Beobachtung mit sich, daß diese kaum je in gleicher Weise durchgeführt werden kann wie bei Tierversuchen. Es ist daher klar, daß die Deutung der klinischen Erfahrungen oft recht erhebliche Irrwege gegangen ist und daß wir für die Aufklärung der sich ergebenden Fragen oft auf die mühsame Sammlung einzelner Beobachtungen angewiesen sind, die dem einzelnen Arzt oft erst im Verlauf von Jahren möglich ist. Bedenken wir ferner, daß einzelne an sich richtige Beobachtungen infolge der augenblicklichen Einstellung des Untersuchers, d. h. auf Grund der ihm zur Verfügung stehenden eigenen und fremden Erfahrungen, nicht selten irrtümlich gedeutet werden, so ist es verständlich, daß es für den Arzt außerordentlich schwierig ist, aus dem ungeheuren, in der Weltliteratur zerstreuten Tatsachenmaterial über die Salvarsanbehandlung, insbesondere der Syphilis, ein klares Bild zu gewinnen.

Diesem schon oft empfundenen Übelstande soll das vorliegende Handbuch abhelfen. Herausgeber und Mitarbeiter sehen eine Berechtigung zu dieser zusammenfassenden Darstellung der klinischen Ergebnisse darin, daß die in

den letzten 13 Jahren gesammelten Erfahrungen über die Salvarsanbehandlung doch immerhin so viel Tatsächliches geliefert haben, daß für die meisten klinischen Fragen eine vorläufig abschließende Darstellung nicht nur erwünscht, sondern auch berechtigt erscheint. Wir sind uns zwar bewußt, daß noch manche Klärung im einzelnen notwendig ist, daß aber die Hauptfragen auf dem wichtigsten Gebiet, der Salvarsanbehandlung der Syphilis, hinreichend geklärt sind, so namentlich die Wirkung auf die Spirochäten, auf die Exantheme sowie auf die übrigen Krankheitserscheinungen in den verschiedenen Stadien und bei örtlich verschiedenem Auftreten der Spätsyphilis, Frühbehandlung, Neurorezidive, Grenzen der Salvarsanbehandlung usw. Dem Praktiker darf daher wohl eine Grundlage gegeben werden, aus der er die Richtlinien für sein Handeln im einzelnen Falle ansehen kann.

Die notwendige Einteilung des ganzen Gebietes auf verschiedene Bearbeiter bringt es mit sich, daß manche Fragen an einer oder mehreren Stellen gestreift werden, die an einer anderen genauer und im Zusammenhang besprochen werden. Das wäre nicht einmal zu vermeiden bei einer Besprechung der einzelnen Punkte in lexikographischer Anordnung. Auf der anderen Seite hat es für den Leser den Vorteil, daß manche Fragen von verschiedenen Gesichtspunkten aus erörtert werden.

Im einzelnen wollen wir noch auf einige Gesichtspunkte hinweisen, die für die Einteilung des Handbuches maßgebend gewesen sind.

Da die verschiedenen Salvarsane zwar in der Hauptsache gleiche, im einzelnen aber doch wieder abweichende Wirkungen (und Nebenwirkungen) haben, so sind ihnen einzelne Abschnitte gewidmet, die hierfür das Wesentliche bringen.

Das gilt auch für Methodik und Technik der Anwendung. Zwar hat man das Salvarsan wie viele andere Arzneimittel auf den verschiedenen Wegen dem Körper zugeführt. Als brauchbares und im allgemeinen unschädliches Verfahren ist aber schließlich nur die intravenöse Zuführung übrig geblieben, die deshalb auch allein genauer behandelt worden ist.

Während wir es hier mit abgeschlossenen Ergebnissen zu tun haben, ist das für die Frage der intralumbalen Salvarsanbehandlung nicht im gleichen Maße der Fall. Für Technik und Methodik der Anwendung liegen hier zwar ebenfalls feste Grundlagen vor, die wohl nur noch in geringfügigen Einzelheiten einer Verbesserung bedürfen und jedenfalls jedem auf diesem Gebiete kundigen Arzt die Weiterarbeit ermöglichen. Was die Indikationen und die Bedeutung der intralumbalen Salvarsanbehandlung anlangt, so sind hier trotz sehr ausgedehnter und vielseitiger Erfahrungen, die wir zu einem erheblichen Teil der zielbewußten Arbeit *Gennerichs* verdanken, die Anschauungen maßgebender Forscher doch noch recht geteilt. Insbesondere gilt das für die Fragen, ob

und wann die intralumbale Anwendung neben der übrigen Behandlung notwendig ist, ob sie wirklich bei der Mehrzahl der so behandelten Kranken bessere und dauerhaftere Ergebnisse zeitigt, als die intravenöse Anwendung. Es ist deshalb erklärlich, daß hier die kritische Abwägung der einzelnen Stimmen und überhaupt die Verschiedenheiten mehr hervortreten.

Für die intravenöse Anwendung ist die Frage der Indikationen, der Dosierung usw. wesentlich besser geklärt. Überhaupt sind hier die allgemeinen Grundlagen für unser Handeln bereits so fest gegründet, daß Meinungsverschiedenheiten nur noch in nebensächlichen Dingen bestehen. Manche Fragen bedürfen allerdings wohl auch hier noch weiterer Klärung. Wir denken dabei z. B. an den noch nicht völlig geklärten Abbau des Salvarsans im Körper und seine Ausscheidung, an die noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärte Entstehung der Nebenwirkungen und ähnliches, wenn auch gerade auf diesem Gebiete die neueren Forschungen eine wesentliche Förderung gebracht haben.

Wie außerordentlich schwierig und widersprechend auch heute noch die Beurteilung mancher Fragen ist, mag die des Syphilisverlaufes unter Salvarsanbehandlung zeigen. Sie streift die im Abschnitt Frühbehandlung genauer behandelte Frage der Syphilisheilung und naturgemäß ganz besonders die der Reinfektionen. Diese ist in der Salvarsanzeit für den Arzt eine der wichtigsten geworden. Es hat ja nie ein Zweifel darüber bestanden, daß Reinfektionen bei Syphilis vorkommen und insbesondere die schönen experimentellen Untersuchungen *Albert Neissers* an Affen, die bis in die erste Zeit der Anwendung des Salvarsans reichen, und ebenso die von *Kolle* und seinen Mitarbeitern mit Salvarsan ausgeführten umfangreichen Versuchsreihen an syphilitischen Kaninchen haben den einwandfreien experimentellen Beweis geliefert, daß unter bestimmten Bedingungen eine Sterilisierung des syphilitisch infizierten Organismus erreicht wird, so daß Reinfektionen in gesetzmäßiger Weise erzielt werden können. Beim syphilitischen Kaninchen gelingen Superinfektionen, d. h. ein Angehen der Infektion bei noch bestehender Syphilis, nur bis zu zwei, höchstens drei Monaten nach der Ansteckung in Form eines Primäraffektes. Dann haften die Impfungen nicht mehr. Ähnliche Zeiten hatten auch schon die *Neisserschen* Versuche an Affen ergeben. Wenigstens ist bei der Mehrzahl der positiven Wiederimpfungen von nicht behandelten Affen nach Monaten und Jahren der Ausfall der ersten Impfung meist nicht ganz einwandfrei gewesen. Diese im Tierexperiment leicht zugänglichen und recht eindeutige Ergebnisse liefernden Fragen liegen für den Menschen weniger einfach, wenn auch hier wie beim Tier Superinfektionen in der Regel nur während der sogenannten ersten Inkubation leicht haften. Es ergeben sich aber beim Menschen, wie unter anderem auch die Versuche von *Finger* und *Landsteiner* ergeben haben, viel eher Schwierigkeiten in späterer Zeit hinsichtlich der Unterscheidung von Superinfektionen und echten Neu- ansteckungen. Trotzdem kann es keinem Zweifel unterliegen, auch nicht bei

strengster Kritik, daß die Zahl der echten Reinfektionen beim Menschen, der Neuansteckungen seit der Einführung des Salvarsans entschieden zugenommen haben, daß also die Syphilis seitdem häufiger als früher geheilt wird, und zwar als Frühsyphilis. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir den Zeitpunkt, bis zu dem die Sterilisierung des syphilitisch erkrankten Menschen, die sogenannte Abortivheilung, mit großer Sicherheit gelingt, auf etwa drei bis vier (vielleicht fünf) Wochen nach der Ansteckung verlegen. Sie gelingt auch später noch, aber weniger sicher und viel schwieriger. Hier zeigt sich also eine auffallende Übereinstimmung zwischen den klinischen Beobachtungen, nach denen ein dauerndes Freibleiben von allen späteren Erscheinungen in einem großen Prozentsatz erzielt wird, wenn die Salvarsanbehandlung innerhalb der ersten vier bis fünf Wochen eingeleitet wird und den Ergebnissen der Tierversuche, bei denen der Zeitraum nach der Ansteckung etwa der gleiche ist für die Möglichkeit, die meisten geimpften Tiere zu heilen.

Allerdings ist eine große Zahl der veröffentlichten Berichte über Reinfektionen beim Menschen recht wenig einwandfrei und es ist eine merkwürdige Tatsache, daß die Zahl der von manchen Ärzten beschriebenen Reinfektionen fast im umgekehrten Verhältnis zu der Stärke der von ihnen durchgeführten Behandlung steht. Superinfektionen unter dem Bilde einer Reinfektion sind also allem Anschein nach beim Menschen häufiger als im Tierversuch. Hier müssen wir ja auch mit fließenden Übergängen rechnen.

Neben der Frühbehandlung werden in gesonderten Abschnitten besprochen die Salvarsanbehandlung der Syphilis ohne Quecksilber, die mit Quecksilber kombinierte Salvarsanbehandlung und die einzeitige Behandlung mit Salvarsan-Quecksilber-Gemischen. Die Frage der Behandlung mit Salvarsan-Quecksilber-Gemischen hat zwar den sehr großen Vorteil der Bequemlichkeit für die Kranken. Vorzüge vor den sonstigen Verfahren der Behandlung bestehen hierbei aber nicht oder höchstens für die Frühsyphilis in der Steigerung der akuten Salvarsanwirkung (*Kolle* und seine Mitarbeiter).

Es ist natürlich, daß die Ergebnisse der Salvarsanbehandlung nicht besprochen werden können, ohne daß auf die meist gleichzeitig erfolgte Quecksilberbehandlung eingegangen wird.

So ist auch bei den im Verlauf einer Salvarsanbehandlung auftretenden Störungen die Bedeutung des Quecksilbers eingehend gewürdigt worden, insbesondere für die Störungen der Nierentätigkeit und die Exantheme.

Eine große Bedeutung hat in den letzten Jahren die Frage des Salvarsanikterus gewonnen. Davon zeugen die sehr ausgedehnten Erörterungen im Schrifttum und in Gesellschaftsverhandlungen. Die auffällige Häufung im Kriege und in den darauffolgenden

Jahren hat schon immer daran zweifeln lassen, daß das Salvarsan alleinige Ursache oder überhaupt als wirkliche „Causa morbi“ anzuschuldigen sei. Die zeitlich und örtlich verschiedene Häufung bei sonst gleichartiger Behandlung, die gleichzeitige Beobachtung von örtlichen Endemien, auch unabhängig von salvarsanbehandelter Syphilis, hat diese Zweifel weiter begründet. Vielleicht besteht eine geringfügige Häufung insofern, als die Einflüsse der Hungerblockade in Mitteleuropa eine gesteigerte Krankheitsbereitschaft der Leber bedingt haben. Das mußte sich ganz besonders im Verlauf der Syphilis zeigen. Denn es ist bekannt und auch in den letzten Jahren wieder öfter betont worden, daß gerade die Syphilis allein und als solche eine der wesentlichsten Ursachen der erhöhten Krankheitsbereitschaft der Leber ist. Die Klärung dieser Frage ist insofern von großer Bedeutung, als der angenommene Zusammenhang einer (syphilitischen) Lebererkrankung mit vorausgegangener Salvarsanbehandlung vielfach dazu geführt hat, daß nun eine unzureichende oder gar keine Behandlung eingeleitet worden ist. Viele Kranke sind durch die infolge solcher irrigen Anschauungen unterlassene Salvarsanbehandlung schwer geschädigt worden. Die syphilitische Lebererkrankung hätte in der Regel, auch durch Salvarsan, glatt geheilt werden können. Die Wandlung der Anschauungen über den „Salvarsanikterus“ in den letzten Jahren zeigt, wie schwer es oft für die klinische Forschung ist, ohne Irrwege die Klärung mannigfach deutbarer Beobachtungen zu liefern, und wie wichtig die Aufdeckung von irrigen Anschauungen für die Bewertung und Anwendung eines Heilmittels werden kann. Erschwerend kam hier vor allem hinzu, daß die klinische Aufklärung der Lebertätigkeit mit ihren Störungen noch manches zu wünschen übrig läßt. Daß auch fehlerhafte Salvarsanpräparate, insbesondere im Ausland nachgeahmte und nicht biologisch geprüfte, für eine zeitweilige Häufung der Nebenerscheinungen verantwortlich gemacht werden müssen, sei erwähnt. Die Möglichkeit, daß Störungen durch fehlerhafte Operationsnummern des Salvarsans der Höchster Farbwerke bedingt werden, das im Georg Speyer-Haus an Tieren und in Kliniken vorgeprüft ist, scheint für das Originalpräparat jetzt mit ziemlich großer Sicherheit ausgeschlossen werden zu können.

Die syphilitische Erkrankung der einzelnen Organe und ihr Verlauf unter Salvarsan ist in besonderen Abschnitten besprochen worden, soweit diese Organe eine gewisse klinische Sonderstellung einnehmen und auch Besonderheiten der Anwendung und Dosierung des Salvarsans verlangen. Das gilt für die Hirn- und Rückenmarksyphilis (Neurorezidive, Tabes, Paralyse usw.), für die Syphilis des Auges, des Ohres, der inneren Organe und des Gefäßsystems sowie für die angeborene Syphilis. Dazu kommt die Besprechung anderer Spirochätenerkrankungen, wie Framboesie und Recurrens, der Malaria und anderer Tropenerkrankungen, darunter

auch einigen, bei denen Salvarsan nicht wirksam ist, so daß es hier differentialdiagnostischen Wert hat, ferner der Tierkrankheiten (Brustseuche usw.), bei denen die Salvarsanbehandlung erfolgreich ist.

In diesem die Tropenkrankheiten behandelten Kapitel ist auch die klinische und ätiologische Diagnostik kurz in den Einleitungen erörtert, weil sie von besonderer Bedeutung für die Behandlung ist.

Wir glauben, zusammenfassend sagen zu können, daß der Arzt, der sich mit der Frage der Salvarsanbehandlung näher beschäftigen will, über die experimentellen und chemischen Grundlagen ebenso wie über die klinischen Ergebnisse der Salvarsanforschung aus dem vorliegenden Handbuch den gesicherten Stand unserer Kenntnisse ersehen kann, daß er ferner in der Lage ist, noch nicht gelöste Fragen an der Hand der kritischen Bearbeitungen aus den verschiedenen Kapiteln hinreichend zu beurteilen, um daraus einen sicheren Weg seines Handelns auch in zweifelhaften Fällen zu gewinnen.

Wenn wir zum Schluß noch einen Wunsch aussprechen dürfen, so wäre es der, daß das Handbuch an seinem Teil dazu beitragen möge, den oft recht unerquicklichen Erörterungen den Boden zu entziehen, die in der Tagespresse sich von Zeit zu Zeit breit gemacht haben. Mangelnde Vertrautheit mit der „Salvarsanfrage“ ist ja letzten Endes der Grund gewesen für die vielfach abwegigen oder unrichtigen Angaben, die zudem die Kranken beunruhigen oder vor der richtigen Behandlung seitens sachkundiger Ärzte abschrecken.

Die übertriebenen Auffassungen über die Heilwirkung des Salvarsans haben sich ebensowenig bewahrheitet, wie die zum Teil maßlosen oder allzu einseitigen Angriffe auf die Salvarsanbehandlung. Die Wahrheit liegt, wie so häufig, in der Mitte. Die Salvarsanbehandlung hat ihre Grenzen, der Heilwert des Salvarsans ist in mancher Richtung begrenzt. Das Salvarsan ist kein Allheilmittel für alle Stadien der Syphilis. Aber wie seine Entdeckung eine wissenschaftliche Großtat und die Bereicherung unseres Arzneischatzes um eines der am schnellsten und sichersten, und zwar unmittelbar auf die Krankheitserreger wirkenden Mittel darstellt, so ist das Salvarsan bisher unerreicht in zwei wesentlichen Punkten geblieben. Einmal beseitigt das Salvarsan meist in kürzester Zeit alle ansteckenden Krankheitsherde und vernichtet die Spirochäten, beraubt also den Syphilitiker seiner Ansteckungsfähigkeit in der Zeit, in der er gerade am gefährlichsten für die Verbreitung der Syphilis ist. Zweitens ist es möglich, mit dem Salvarsan die Fröh-syphilis in einem hohen Prozentsatz zu heilen. Alle bisher bekannten Quecksilber- und Wismutverbindungen leisten das unter gleichen Bedingungen beim Menschen sehr viel seltener und schwieriger und auch im Tierversuch bei weitem weniger häufig.

Wenn jetzt so manche Ärzte glauben, das Salvarsan durch Wismut ersetzen zu können, so ist es demgegenüber von besonderer Bedeutung, die Heilwirkungen des Salvarsans, seine Vorzüge vor Hg und Wismut sowie die Unersetzlichkeit des Salvarsans für die Fröh-

behandlung der syphilitischen Infektion bei dem heutigen Stande der Wissenschaft an Hand der experimentellen und klinischen Tatsachen hervorzuheben. Man muß es beinahe als einen schweren Fehler bezeichnen, wenn der Arzt — falls nicht besondere Kontraindikationen vorliegen — nicht zunächst jeden frischen Syphilisfall mit Salvarsan behandelt. Gerade die Massenerfahrungen während des Weltkrieges haben in allen Ländern gezeigt, wie unersetzlich das Salvarsan für die Behandlung und Bekämpfung der Syphilis ist. Auch die älteren Ärzte, die den Verlauf der Syphilis vor der Salvarsanzeit gesehen haben, werden sich dagegen sträuben, daß durch verminderte Anwendung des Salvarsans bei der Frühsyphilis oder gar durch Ersatz des Salvarsans durch Wismut der Zustand der Syphilisbehandlung wieder entsteht, der zu jener Zeit herrschte, als das Hg fast das einzige brauchbare Antisyphiliticum war und als die Auffindung des Salvarsans so begeisterte Aufnahme bei allen fand, die vom Quecksilber allein nicht befriedigt waren. Das Wismut, darüber kann kein Zweifel sein, leistet nicht grundsätzlich mehr als das Quecksilber, wenn es auch vor diesem gewisse Vorzüge zu haben scheint. Gerade die Ärzte, die den Verlauf und die Behandlung der Syphilis mit Quecksilber allein noch genau kennen, werden voll zustimmen, wenn wir sagen: Wir besitzen im Salvarsan nicht nur ein Bekämpfungsmittel gegen die Syphilis von starker Wirkung, sondern auch für viele Fälle ein wahres Heilmittel. Wenn es gelingen würde, alle an Syphilis erkrankten Menschen innerhalb der ersten drei oder vier Wochen nach der Ansteckung der sachkundigen Salvarsanbehandlung zu unterwerfen, so würde das Salvarsan in der Hand des kundigen Arztes noch mehr Triumphe feiern als es jetzt schon der Fall ist.

Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie.

Von **H. Schlossberger**, Frankfurt a. M.

I. Rückblick auf die Vorläufer der modernen Chemotherapie der Infektionskrankheiten.

Die Entdeckung des Salvarsans und seine Einführung in die Therapie der Syphilis stellt das klassische Beispiel für die Bedeutung der modernen chemotherapeutischen Bestrebungen zur Bekämpfung der infektiösen Erkrankungen dar. Durch die Auffindung des Salvarsans wurde nicht nur die Behandlung der Spirochätenkrankheiten, besonders der Syphilis, Framboesie und Recurrens in neue Bahnen gelenkt, sondern die ausgedehnten Arbeiten *Paul Ehrlichs*, welche letzten Endes zur Darstellung spezifisch wirkender Heilkörper geführt haben, bilden den Ausgangspunkt und die Grundlage einer chemotherapeutischen Methodik, die in der Zukunft bei Infektionskrankheiten die Befreiung des infizierten menschlichen oder tierischen Organismus von den Krankheitskeimen, eine ätiologische Therapie mit Hilfe von Chemikalien ermöglichen wird.

Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise der durch das Salvarsan in den Vordergrund gerückten Chemotherapie der Infektionskrankheiten und ihrer Abgrenzung von der Pharmakologie sollen zunächst die Versuche kurz erwähnt werden, die vor der „Salvarsanära“ von Experimentatoren und Klinikern ausgeführt wurden und die schließlich zu der modernen „zielbewußt ätiologischen Iatrochemie“ (v. *Behring*³) geführt haben.

Von jeher ist es das Bemühen der Ärzte gewesen, Behandlungsverfahren ausfindig zu machen, welche auf die Ursachen und nicht nur auf die Symptome der Krankheiten, die Menschen und Tiere befallen, einzuwirken imstande sind. Dies gilt vor allen Dingen von den übertragbaren Erkrankungen, bei denen die Wirkung einer lebenden Krankheitsursache am augenfälligsten zutage tritt. Die Erkenntnis, daß bei diesen Krankheiten die symptomatische Therapie lediglich einen Notbehelf darstellt, und daß eine Heilmethode nur dann eine sichere Wirkung gewährleisten kann, wenn sie das Übel an der Wurzel faßt, ist allerdings älter als meistens angenommen wird. Sie reicht bis in das Mittelalter und weiter zurück.

Die Verwirklichung des ätiologischen Heilprinzips konnte wissenschaftlich exakt und experimentell erst nach der Entdeckung der Infektionserreger in Angriff genommen werden. Seit den Arbeiten von *Robert Koch* und *L. Pasteur* waren die Experimentatoren, die nach ätiotropen Heilmitteln suchten, imstande, diese Probleme systematisch zu bearbeiten.

Durch die seit mehr als 50 Jahren in schnellem Tempo erfolgte Entwicklung der Chemie erfuhren diese Bestrebungen eine wesentliche Förderung. Die Forscher der neueren Zeit haben sich dabei vielerlei Beobachtungen der Ärzte ältester Zeit und des Mittelalters, wie der späteren Perioden zunutze gemacht. Schon im frühesten Altertum wurden in Ägypten und Griechenland gewisse chemische Stoffe anorganischer Natur, unter anderem auch Metalle neben den aus Drogen bereiteten Arzneien, allerdings wahllos, für die Heilung von Krankheiten herangezogen.

Von den Arsenverbindungen waren es besonders die Arsensulfide (Realgar), die *Aristoteles* (384 bis 323 v. Chr.) unter der Bezeichnung „σανδαράκη“, sein Schüler *Theophrastus* unter dem Namen „ἀρρηνικόν“ zusammenfaßte. *Pedanius Dioscorides* aus Anazarbos in Cilicien (1. Jahrh. n. Chr.) wandte, wie er in seinem Buche „Περὶ ὅλης ἱατρικῆς βιβλία“ (Buch V, Kap. 121 und 122) mitteilt, den Arsenik als Mittel gegen Phthise, Asthma, Lepra und Hautkrankheiten mit Erfolg an. *C. Plinius* (23 bis 79 n. Chr.) (*Historia naturalis* lib. XXXIV, Cap. 55 und 56) hat weiterhin das Arsendisulfid (Realgar) vom Arsen trisulfid (Auripigment) unterschieden. Ferner hat insbesondere *Galen* (geb. 180, gest. nach 168 n. Chr.) das Arsen zur Behandlung von Hautkrankheiten und geschwürigen Prozessen herangezogen. Ebenso alt ist, wie neuerdings *H. Schmidt* in einer interessanten Monographie ausgeführt hat, der Gebrauch des Antimons, besonders in Form des sogenannten Grauspießglanzpulvers als Schutz- und Heilmittel gegen die verschiedenartigsten Infektionskrankheiten.

Eine ausgedehntere Anwendung von Chemikalien in der Medizin setzte besonders im Mittelalter ein, nachdem insbesondere durch die Araber, bei denen die Chemie schon in hoher Blüte stand, und dann durch die Alchimisten zahlreiche chemische Verbindungen speziell der Schwermetalle, des Arsens und des Schwefels synthetisch dargestellt worden waren. Da nach den mittelalterlichen Vorstellungen jedes Metall unter der Herrschaft eines der Planeten steht, die ihrerseits wieder von ausschlaggebendem Einfluß auf die Geschicke der Menschen sind, so kann es nicht weiter wundernehmen, daß diese Stoffe auch von der damaligen Heilkunde, die sich von diesen übernatürlichen Vorstellungen nicht frei machen konnte, für ihre Zwecke benutzt wurden.

Der erste große Erfolg, den die Empirie bei der Behandlung der Infektionskrankheiten errungen hat, war die Anwendung des schon von den Indern und Arabern bei der Behandlung von Hautkrankheiten vielfach benutzten Quecksilbers, des Mercurius in Salbenform (*Unguentum sarazenicum*) (*Girolamo Fracastoro* 1483 bis 1553) bei der gegen Ende des 15. Jahrhunderts in Europa sich ausbreitenden Syphilis, die man zu jener Zeit zu den kontagiösen Hauterkrankungen rechnete. Die heilende Wirkung der Quecksilbereinreibungen glaubte man damals in der Steigerung der Speichelabsonderung, durch die der vermeintliche Krankheitsstoff aus

dem Körper beseitigt werde, erblicken zu müssen (*Ulrich v. Hutten*). Daneben fanden damals das von den Spaniern aus Amerika eingeführte Guajakholz (*Ulrich v. Hutten* u. a.; Literatur siehe bei *Friboes*) sowie unter anderem auch der von den Arabern (*Dschafar es Sadik* und *Abu Musa Dschafar il Tarsufi* — um 700 n. Chr. — sowie *Muhammed Ibn Zakarija Abu Bekr er Razi* — 850 bis 923 n. Chr. —) bei der Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten zum Teil in Kombination mit Quecksilber erfolgreich erprobte Arsenik (unter anderem *Arsenicum album* = *Arsentrioxyd*) sowie später verschiedene aus dem Spießglanzerz hergestellte Antimonpräparate (siehe besonders *Johann Thölde* s. *Basilius Valentinus*; zitiert nach *H. Schmidt*) ausgedehnte Anwendung bei der Behandlung der sogenannten Franzosen-seuche. Arsen wurde teils in Form von Salben und Streupudern zur Ätzung von Schankergeschwüren und Condylomen, aber schon damals auch innerlich gegen die syphilitischen Erkrankungen verordnet.

Weiterhin hat sich insbesondere der schwäbische Arzt *Theophrastus Bombastus Paracelsus* von Hohenheim (1493 bis 1541) durch die Einführung zahlreicher chemischer Arzneistoffe in die Medizin große Verdienste erworben. Durch seine Lehre, daß die Scheidekunst nicht dazu da sei, um Gold zu machen, sondern um Heilmittel herzustellen, hat er der Chemie neue Anregungen gegeben. Aus der seitherigen Goldmacherkunst, der Alchimie, entwickelte sich so die Iatrochemie, der die Heilkunde eine Menge neuer Arzneimitteln aus dem Gebiete der anorganischen Chemie, insbesondere Metallverbindungen verdankt, wie z. B. den *Tartarus stibiatus*, der in der Folgezeit eine große Rolle spielte, weiterhin die von *Paracelsus* entdeckte „*Arseniksäure*“ (*Arsenicum fixum*). Allerdings schrieb *Paracelsus* über den Arsenik: „Inwendig ist er nicht zu gebrauchen in kein Weg, allein auswendig.“

Die therapeutische Anwendung des Arsens wurde in der Folgezeit besonders durch *Gabriele Fallopius* (1523 bis 1562), ferner durch *Johann Christian Jacobi* (1697) und durch den herzoglich württembergischen Leibarzt *Rosinus Lentilius*, die Arsenik zum ersten Male innerlich zur Behandlung des Wechselfiebers anwendeten, ferner durch *Slevogt* (1700), *Thomas Fowler* (1785) u. a. gefördert. In der Volksmedizin spielt in manchen Gegenden, besonders in Steiermark, der Arsenik als Fiebermittel noch heute eine wesentliche Rolle (*Fossel*). Neben dem Guajakholz, dem Quecksilber und dem Arsen fand auch das Antimon bei der Behandlung der Syphilis, der Malaria, der Pest usw. ausgedehnte Anwendung [*Basilius Valentinus*, zitiert nach *Nierenstein*⁸⁾]. Diese therapeutische Verwendung der Medikamente geschah allerdings auf Grund anderer Vorstellungen als denen der Chemotherapeuten der neuen Zeit.

Paracelsus hat als erster den Begriff der „spezifischen Arzneiwirkung“ geprägt; nach seiner Ansicht mußte es das Bestreben der medizinischen Wissenschaft sein, für jede der verschiedenen Krankheiten ein bestimmtes Mittel, ein sogenanntes *Arcanum*, wonach nun eifrig gefahndet wurde, ausfindig zu machen. Durch roborierende, exzitierende, umstimmende, purgierende Medikamente, durch schweißtreibende und Brechmittel suchte man auf die *Materia peccans* oder die *Acrimoniae*, wie

der bekannte holländische Arzt *Franz de le Boë Sylvius* (1614 bis 1672) die in das Blut eingedrungenen Schädlichkeiten bezeichnet hat oder auf die Miasmen und Kontagien, wie diese hypothetischen Ursachen der Säfteverderbnis (Dyskrasie) späterhin genannt wurden, einzuwirken und sie aus dem Körper zu entfernen.

Einen großen Fortschritt auf dem Gebiete der ätiologischen Therapie bedeutete die Entdeckung der Heilwirkung der im Jahre 1639 durch Jesuiten aus Peru nach Europa eingeführten *Chinarinde* („*Pulvis comitissae*“) beim Wechselfieber. Die augenscheinliche Wirkung dieses Mittels „ohne irgendeine Form von nachweisbarer Ausscheidung eines Krankheitsstoffes durch Stuhl, Harn, Schweiß oder Sputum diskreditierte alle humoralen Theorien physikalischer wie chemischer Natur von Grund auf“ (*Pagel*). Der berühmte englische Arzt *Thomas Sydenham* (1624 bis 1689), dessen Bedeutung für die moderne Medizin insbesondere durch *Emil v. Behring*³⁾ eingehend gewürdigt wurde, hat wohl als erster die logische Folgerung aus dieser Feststellung gezogen, wenn er in seinen *Opera universa medica* der „peruvianischen Rinde“ eine spezifische Wirkung auf die in die Körpersäfte eingedrungene Krankheitsmaterie, auf das Kontagium der Malaria zuschreibt, und wenn er die fernere Aufgabe der Heilkunde darin erblickt, nach weiteren derartigen spezifischen Heilmitteln zu suchen, welche nicht bloß die Krankheitssymptome beseitigen, sondern die Krankheit an der Wurzel anfassen und radikal bekämpfen. Wenn *Sydenham* weiterhin von einem derartigen spezifischen Heilmittel verlangt, daß es, im Gegensatz zum Quecksilber bei der Behandlung des syphilitischen Menschen, keine krankmachenden Nebenwirkungen auf den befallenen Organismus ausüben darf, so sind dies Postulate, die erst 200 Jahre später nach den bahnbrechenden Entdeckungen von *Louis Pasteur* und von *Robert Koch* ihrer Verwirklichung näher gerückt worden sind.

Etwa von der Mitte des 17. Jahrhunderts ab wurde die Chemie immer mehr zu einer selbständigen Wissenschaft, die sich jedoch trotz dieser neu gewonnenen Selbständigkeit eine immer weitere, aber geregeltere Anwendung auf Physiologie und Arzneikunde errang. Durch die Zerlegung der Verbindungen in die zusammensetzenden Stoffe, die Analyse einerseits, durch die Lehre von der Verbindung der Körper, die Synthese andererseits, wurde, hauptsächlich auf Grund der Arbeiten von *Berzelius*, *Wöhler*, *Liebig* u. a., der Zusammenhang der Erscheinungen immer mehr geklärt. Insbesondere zeigte es sich, daß die Wirksamkeit der in der Heilkunde angewandten Drogen auf deren Gehalt an bestimmten, chemisch definierbaren Stoffen, den Alkaloiden beruht. So gelang es z. B. *J. G. Caventou* und *J. Pelletier* im Jahre 1820, das Chinin und das Cinchonin aus der Chinarinde rein darzustellen und dadurch eine genauere Dosierung des Mittels zu ermöglichen. Weiterhin versuchte man aber auch, die Wirksamkeit der Arzneimittel näher zu erforschen, also den Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung festzustellen. Es entstand so eine neue wissenschaftliche Richtung in der Medizin, die Pharmakologie, welche

es sich zur Aufgabe machte, durch den Versuch am lebenden Tier oder am überlebenden Organ die Veränderungen, welche chemische Stoffe durch ihr Zusammenwirken mit bestimmten Bestandteilen der lebenden Zelle im lebenden Organismus hervorrufen, zu studieren, um dadurch die Anwendung und die Herstellung der Arzneimittel auf eine rationelle Basis zu stellen. Bei den zahlreichen synthetisch hergestellten und empirisch als wirksam befundenen Substanzen, um welche der Arzneimittelschatz durch diesen Aufschwung der Chemie vermehrt wurde, handelt es sich jedoch fast ausschließlich um symptomatisch wirkende Stoffe, die zwar für die Krankheitsbehandlung zum Teil unentbehrlich geworden sind, die jedoch auf die Krankheitsursache selbst in keiner Weise einwirken. So gelingt es zwar bei schwer fieberhaften infektiösen Erkrankungen durch die Anwendung eines der zahlreichen Antifebrilia die Körpertemperatur vorübergehend künstlich herabzusetzen oder durch gewisse Mittel die Herz- und Nierentätigkeit anzuregen und dadurch eventuell den Verlauf des Krankheitsprozesses günstig zu beeinflussen; von einer Bekämpfung der ursächlichen Noxe ist aber dabei selbstverständlich keine Rede. Auch das von *W. C. Coindet* (1821) zuerst zur Behandlung des Kropfes benutzte Jodkalium, das dann späterhin in der Therapie der Syphilis ausgedehnte Anwendung fand, bildet ebensowenig eine Ausnahme, wie die von *Hermann Kolbe* (1873) in die Heilkunde eingeführte Salicylsäure, deren zufällig entdeckte günstige Wirkung beim akuten Gelenkrheumatismus nicht allein durch Beeinflussung der Krankheitsursache zu erklären ist.

Trotz der prompten Wirkung der Chinarinde bei den meisten Erkrankungsfällen von Malaria, erkannte man aber doch schon frühzeitig, daß manche Wechselfieberkranke, besonders bei längerem Bestehen der Krankheit, durch diese Droge nicht gebessert oder geheilt werden konnten. Bei solchen, nach unserem heutigen Sprachgebrauch chininresistenten Malariafällen wurde nun insbesondere durch *Daniel Gohl* (1675 bis 1731), *Andreas v. Keil* (um 1700), *Johann Georg Gmelin* (1709 bis 1755) („*De corticis peruviani in febris intermittentibus usu*“), *Ernst Ludwig Heim* („*der alte Heim*“) (1747 bis 1834), *Robert Willan* (1757 bis 1812), *Richard Pearson* (1765 bis 1836), *William Stokes* (1804 bis 1878), *Johann Lukas Schoenlein* (1793 bis 1865), *François Joseph Boudin* (1806 bis 1867) u. a. eine Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch Arsen, das besonders als Roborans eine große Rolle spielte, zu erreichen versucht. *Heim* hat, wie *Kessler* mitteilt, als erster Arsenik zum innerlichen Gebrauch in den Berliner Apotheken eingeführt. Die wahllose innerliche und äußerliche Anwendung des Arseniks und die infolge von Überdosierung häufig vorkommenden Vergiftungsfälle brachten aber diese Medikation Ende des 18. Jahrhunderts erheblich in Mißkredit; es setzte zuerst in Deutschland und Österreich, dann vor allem auch in Frankreich eine

richtige Arsenikophobie ein. So schreibt z. B. *Johann Peter Eberhardt* (1772) in seiner *Onomatologia medica* über den Arsenik: „Kein ehrlicher Arzt wird es nicht wohl innerlich brauchen, und wer es auch äußerlich in Pflastern oder auf andere Art gebrauchen will, um hartnäckige Geschwüre damit abzuwringen, gehört ebenso wohl unter die Wagehälse, denn, so gewiß, als es alles abzwinget und durchfrißt, so gewiß macht es krebsmäßige Schäden noch ärger und erregt einen tödtlichen Brand.“ Einen ähnlichen Standpunkt vertrat auch *C. W. Hufeland* (1762 bis 1836) in seinem *Enchiridion medicum* hinsichtlich der Behandlung der gegenüber Chinin refraktären Fälle von Wechselfieber: „Manche rühmen hier den Arsenik, aber er ist ein zu unsicheres, allem Leben feindseliges und in seinen Folgen zu gefährliches Mittel, und ich bin immer mit obigen Mitteln (Chinin, Belladonna, Calomel, Eisen, Phosphor) ausgekommen“ (vgl. insbesondere auch *Augustin*).

Es ist vor allem das Verdienst der Engländer *Thomas Fowler*, *Robert Willan*, *Richard Pearson* und *William Stokes*, die therapeutische Arsenanwendung gegen diese übertriebenen und größtenteils ungerechtfertigten Angriffe verteidigt und in richtige Bahnen geleitet zu haben. Eine wesentliche Förderung erfuhr die Arsentherapie dann weiterhin durch die Entdeckung der *Kakodylsäure* durch *Bunsen* (1837). *Bunsen* konnte zeigen, daß das von *Louis Claude Cadet de Gassicourt* (1760) bei der Destillation von Arsensäure und essigsauerm Kalium erhaltene übelriechende, braune selbstentzündliche Öl, die sogenannte *Cadetsche Flüssigkeit* („Alkarsin“), in der Hauptsache aus *Kakodyloxyd* (Dimethylarsenoxyd), also einer organischen Arsenverbindung bestand. Im Vergleich mit der arsenigen Säure besitzen, wie *Bunsen* und *Kürschner* durch intravenöse Injektion bei Kaninchen erstmals nachweisen konnten, das *Kakodyloxyd* und vor allem auch die *Kakodylsäure*, auf den Arsengehalt berechnet, eine recht geringe Giftigkeit. Nach *Bunsen* war diese Erscheinung darauf zurückzuführen, „daß die Verbindungsweise des Arsens im Kakodyl eine andere ist als in seinen unorganischen Verbindungen. Indem es darin aufgehört hat, für sich einen Angriffspunkt der Verwandtschaft zu bilden, hat es zugleich seine Reaktion auf den Organismus verloren“. Aber trotz dieser wichtigen Feststellung wurde die *Kakodylsäure* erst im Jahre 1862 durch *Jochheim* (Darmstadt), dann 1865 durch *W. Renz* in die Therapie der Hautkrankheiten, des Wechselfiebers und der chronischen Tuberkulose eingeführt. Da das Mittel nach innerlicher Anwendung zum Teil durch die Lungen wieder ausgeschieden wird und dadurch der Ausatemungsluft einen höchst widerlichen, knoblauchartigen Geruch verleiht, wurde es aber bald wieder aufgegeben und geriet vollkommen in Vergessenheit. Erst in neuerer Zeit kam im Anschluß an die Arbeiten der französischen Forscher *A. Gautier* (1895), *Daulos* und *Mouneyrat* die *Kakodylmedikation* wieder in Anwendung.

Durch die Heranziehung des Tierversuches für die therapeutischen Untersuchungen — sei es durch Verimpfung von Reinkulturen der nach *Kochs*chen Methoden gezüchteten Bakterien, sei es von parasitenhaltigem Material von infizierten Tieren

oder vom kranken Menschen — konnte das Problem der Heilung der Infektionskrankheiten in systematischer Weise in Angriff genommen werden. Vor allen Dingen war es nun möglich, durch Serienversuche mit gleichmäßig infizierten Tieren die Zufälligkeiten und individuellen Verschiedenheiten sowie die das Krankheitsbild und damit auch die Wirkungsweise eines Mittels beeinflussenden Komplikationen, welche bei der Behandlung des einzelnen kranken Menschen die richtige Beurteilung des Heilwertes eines Medikamentes erschweren mußten, zum großen Teil auszuschließen.

Der Verwertbarkeit der im Tierversuche ermittelten Resultate für die Verhältnisse beim kranken Menschen sind zweifellos gewisse Schranken gesetzt. Dadurch, daß mit einem bestimmten Mittel im Tierversuch ein ausgesprochener Heileffekt erzielt werden kann, ist nicht immer gesagt, daß diese Substanz nun auch für die menschliche Therapie brauchbar ist. Die Erfahrung hat vielmehr gezeigt, daß bei ätiologisch identischen Krankheitsprozessen verschiedener Tierarten eine wirksame chemische Substanz nicht genau die gleichen Heileffekte besitzt. Diese Unterschiede in der Wirksamkeit mancher chemischer Substanzen bei denselben Erkrankungen sind auf das verschiedene Verhalten der einzelnen Tierarten sowie vergleichend damit des Menschen, sowohl den therapeutischen Agenzien wie auch den Krankheitserregern gegenüber, zurückzuführen. Die Methoden der künstlichen Infektion, die zudem meist recht beträchtliche Mengen der Erreger benötigen, entsprechen keinesfalls den natürlichen Infektionsbedingungen. Nicht selten sind auch Lokalisation und Verlauf des Krankheitsprozesses beim künstlich infizierten Tier vielfach ganz verschieden von den Erscheinungen, welche bei dem auf natürlichem Wege an derselben Infektion erkrankten Menschen beobachtet werden. Einmal hängt dies mit der Art und Stärke der Infektion zusammen, dann spielen sicherlich auch gewisse Resistenzunterschiede der Species und der Individuen gegenüber den Infektionserregern und Immunitätsvorgänge eine bedeutsame Rolle. Vor allen Dingen ist aber anzunehmen, daß die Affinitäten der Krankheitserreger zu bestimmten Organen und damit ihre Lokalisationen je nach der Tierart wechseln. So bietet z. B. die generalisierte Impftuberkulose des Meerschweinchens ein vollständig anderes Bild als die fast ausschließlich auf die Lungen beschränkte Inhalationstuberkulose des Menschen. Dies gilt besonders dann, wenn es sich um Krankheiten handelt, an denen die betreffenden Versuchstiere spontan überhaupt nicht erkranken.

Trotzdem der Wert des Tierversuches durch solche Umstände bei manchen Infektionsprozessen bis zu einem gewissen Grade eingeschränkt wird, hat sich das Tierexperiment vielfach, namentlich bei dem chemotherapeutischen Studium der Protozoeninfektionen bewährt und bildet die Grundlage der modernen Chemotherapie. Es ist gewiß das wünschenswerte Ziel, unter Berücksichtigung der natürlichen Infektionswege und

Infektionsbedingungen bei Versuchstieren pathologische Prozesse hervorzurufen, welche den menschlichen Erkrankungen möglichst vollständig entsprechen. Dieses Ideal, nach dem die experimentelle Therapie von jeher gestrebt hat und nach dem sie auch weiterhin strebt, wird sich aber trotz mancherlei Verbesserungen der mikrobiologischen Arbeitsmethoden allerdings nicht immer verwirklichen lassen.

Die ersten zielbewußten therapeutischen Versuche an künstlich infizierten Laboratoriumstieren wurden mit sogenannten antiseptischen Mitteln angestellt. Ebenso wie es durch die von *Joseph Lister* (1827 bis 1912) für die Wundbehandlung aufgestellten Grundsätze gelungen war, die Wundinfektionen durch lokale Anwendung bakterienfeindlicher Flüssigkeiten, speziell von Sublimat- und Carbolsäurelösungen zu vermeiden, hoffte man auch die Körpersäfte und Gewebe infizierter Tiere durch derartige Stoffe „desinfizieren“ zu können. Dies um so mehr, nachdem durch *Robert Koch*, der die Desinfektionskraft chemischer Substanzen mittels Reinkulturen im Reagensglase bestimmte und der dadurch die Lehre von der Desinfektion auf eine wissenschaftliche Basis stellte, die starke Wirksamkeit gewisser Stoffe gegenüber den für die Infektion der Versuchstiere geeigneten Bakterienarten erwiesen worden war. Als erster hat *Robert Koch*¹⁾ selbst den Versuch gemacht, bei mit Milzbrand infizierten Tieren durch derartige chemische Mittel in einer für die Versuchstiere nicht tödlichen Menge eine „innere Desinfektion“ herbeizuführen. Die mit den *in vitro* stark desinfizierend wirkenden Chemikalien beim infizierten Tier angestellten Versuche zeigten aber die völlige Wirkungslosigkeit dieser Mittel im lebenden Körper. Dieser Gegensatz zwischen der Wirkung des Desinfektionsmittels *in vitro* und *in vivo*, auf den wir noch wiederholt zurückkommen werden, konnte, wie *Robert Koch* richtig erkannt und wie er auch durch Reagensglasversuche im eiweißhaltigen Medium nachgewiesen hat, nur auf einer interkurrierenden, die Einwirkung der Substanz auf die Bakterien verhindernden Reaktion des injizierten Präparates mit den Eiweißkörpern der Gewebssäfte, speziell des Blutes, und der Körperzellen beruhen.

Ähnliche Versuche, durch subcutane, intravenöse oder intraperitoneale Anwendung von Desinfektionsmitteln infizierte Versuchstiere zu heilen, wurden weiterhin noch vielfach — unter anderem von *Löte*, *Cornet*, *P. Baumgarten*, *Behring*^{1) 2)}, *Boer*, *Beckhold* und *Ehrlich* u. a. — angestellt. Diese Autoren zogen die verschiedenartigsten, *in vitro* wirksamen Stoffe zu diesen Untersuchungen, die außer an milzbrandkranken auch an diphtherieinfizierten und tuberkulösen Versuchstieren angestellt wurden, heran. Die Resultate aller dieser Versuche waren aber so gut wie vollständig negativ, so daß *Behring*³⁾ es als ein festes Gesetz betrachtete, daß die lebenden tierischen und menschlichen Körperzellen gegenüber den chemischen Desinfektionsmitteln um ein Mehrfaches empfindlicher sind als die infizierenden

Krankheitserreger. Nach *Behrings* Ansicht geht der infizierte Tierkörper, ehe die Bakterien durch eine chemische Substanz abgetötet oder in ihrem Wachstum im Blut und in den Organen gehindert werden, schon vorher an diesem Mittel zugrunde. Eine geringe Wirksamkeit des Desinfektionsmittels, die sich durch eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes, in Ausnahmefällen auch durch ein Gesundbleiben der Tiere dokumentierte, konnte zwar dann konstatiert werden, wenn die chemische Substanz gleichzeitig mit oder kurze Zeit nach der Applikation der Bakterien an derselben Stelle den Tieren einverleibt wurde. Mit anderen Worten: diese schwache antibakterielle Wirkung antiseptischer Stoffe trat nur dann zutage, wenn durch lokale Anwendung der hemmende Einfluß der Körpersäfte möglichst ausgeschaltet wurde und so lange eine nennenswerte Verschleppung der Bakterien von der Infektionsstelle aus noch nicht stattgefunden hatte.

II. Experimentelle Grundlagen und Theorie der modernen Chemotherapie.

Die Versuche, durch chemische Substanzen eine Abtötung der Krankheitserreger im infizierten Organismus zu bewerkstelligen, gerieten durch die Entdeckung des Tuberkulins durch *Robert Koch*, sowie der Antikörper, speziell der Antitoxine durch *E. v. Behring* (1854 bis 1917) beinahe vollständig ins Stocken.

Die Serum- und die Vaccinationstherapie, die eine therapeutische Anwendung der im infizierten Organismus sich abspielenden biologischen Prozesse darstellen, die wir als immunbiologische bzw. immuntherapeutische Vorgänge zusammenfassen können, waren für die Verhütung oder Behandlung der infektiösen Erkrankungen offenbar das ideale Verfahren, welches die Ärzte von jeher ersehnt hatten. Während die im Reagensglase wirksamen chemischen Desinfektionsmittel infolge ihrer Affinität zu den Eiweißsubstanzen der Körpersäfte im infizierten Organismus vollständig versagten, ja sogar giftig wirkten, stellten die in vitro nicht wirksamen Antikörper, denen stärkere schädigende Wirkungen auf den kranken Körper so gut wie ganz fehlten, Stoffe dar, die gerade im Organismus eine maximale Wirkung den Krankheitserregern bzw. ihren Giften gegenüber entfalten. Selbst das Chinin, das seither als der Prototyp eines spezifisch wirkenden chemischen Arzneimittels gegolten hatte, konnte in Betracht seiner Nebenwirkungen und seines häufigen Versagens den Vergleich mit den elektiv auf die Krankheitsursache wirkenden Serumstoffen nicht bestehen. Die ausgezeichneten Erfolge, welche die antitoxische Serumbehandlung der Diphtherie zeitigte, berechtigten hinsichtlich der Anwendung dieses Heilverfahrens auch bei der Behandlung der anderen Infektionskrankheiten in der Tat zu den höchsten Erwartungen.

Der weitere Ausbau der Serumtherapie hat diese Hoffnungen bis heute jedoch nur teilweise erfüllt. Während einerseits bei einer Reihe von Infektionskrankheiten Heilresultate erzielt wurden, wie man sie früher nicht für möglich gehalten hätte, versagte andererseits die Serumbehandlung bei zahlreichen infektiösen Erkrankungen mehr oder weniger vollständig. Von den bakteriellen Infektionen waren es hauptsächlich die durch Kokken bedingten Prozesse, ferner die typhösen und tuberkulösen Erkrankungen, weiterhin aber die

durch Protozoen hervorgerufenen Krankheitszustände, welche auf eine Serumbehandlung nur in beschränktem Maße oder überhaupt nicht reagierten, trotzdem auch hier bei den damit immunisierten Tieren oder im Verlaufe der Infektion das Auftreten von antiinfektiösen Schutzstoffen nachgewiesen werden konnte.

In Anbetracht dieses Versagens der Serum- und Vaccinationstherapie bei zahlreichen, insbesondere chronischen Infektionskrankheiten war es jedoch nahelegend, daß man trotz der Mißerfolge von *Robert Koch*¹⁾, *Emil v. Behring*^{1) 2)} u. a. wieder auf chemische Substanzen zurückgriff, um die Krankheitserreger im infizierten Organismus abzutöten und dadurch eine Heilung der Erkrankung herbeizuführen. Die Möglichkeit, auf diese Weise etwas zu erreichen, war zweifellos vorhanden; gelang es doch, durch die altbewährten spezifischen Heilmittel, das Chinin und das Quecksilber, gerade solche durch Protozoen hervorgerufene Krankheiten zu heilen, die auf serumtherapeutischem Wege nicht beeinflußt werden konnten.

Die Grundlage für die therapeutischen Untersuchungen mit chemischen Substanzen der neueren Zeit bildete das Studium der komplizierten Vorgänge, welche in dem von einer Infektionskrankheit ergriffenen Körper vor sich gehen und welche hauptsächlich *Paul Ehrlich* (1854 bis 1915) durch seine Seitenkettentheorie dem Verständnis nähergebracht hat. Dadurch wurde zunächst der Wirkungsmechanismus der unter dem Einfluß der Krankheitserreger und ihrer Gifte im erkrankten Organismus entstehenden Schutzstoffe leicht verständlich darstellbar gemacht. Gleichzeitig ergab sich aber eine Reihe bemerkenswerter Tatsachen, die nicht nur die Antikörperwirkung als solche zu erklären imstande waren, die vielmehr auch für die weiteren Forschungen auf dem Gebiete der Therapie der Infektionskrankheiten überhaupt, speziell aber für die Heranziehung chemischer Substanzen zu Heilzwecken von grundlegender Bedeutung geworden sind.

Den Ausgangspunkt der chemotherapeutischen Untersuchungen bildete für *Ehrlich* die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Verteilung der in den Organismus eingeführten Arzneistoffe und ihrer pharmakologischen Wirkung.

Die Vermutung, daß ein chemischer Stoff nur auf Gewebe, von denen er verankert wird, einwirken kann, daß also bestimmte Verteilungsgesetze bestehen, hatten zwar schon die alten Ärzte ausgesprochen. War es ihnen doch bekannt, daß z. B. die Blei- und andere Metallvergiftungen stets in bestimmten Nervengebieten, in denen die Metalle abgelagert werden, lokalisiert sind und daß anderseits in den Fällen intensivster Gelbsucht das Zentralnervensystem — weil frei von Gallenfarbstoffen — stets weiß bleibt. Auch von manchen Arzneimitteln wußte man schon lange, daß sie vorzugsweise oder ausschließlich nur auf bestimmte Organe ihre Wirkung entfalten. Dementsprechend unterschied die Pharmakologie Substanzen, die vorwiegend auf den Gefäßapparat, auf die Nieren, auf Gehirn und Rückenmark, auf die peripheren Nerven usw. eingestellt sind.

Durch das experimentelle Studium der Infektionserreger und ihrer Gifte lernte man weitere derartige spezifische Organwirkungen als Ausdruck bestimmter Verteilungs- bzw. Affinitätsgesetze der Gifte kennen. Während beispielsweise das Tetanus- und das Botulismustoxin sowie das Tollwut-

gift in elektiver Weise das Zentralnervensystem beeinflussen, besitzt das Toxin des Diphtheriebacillus eine ausgesprochene Verwandtschaft zu den Herzmuskelzellen und zu gewissen peripheren Nerven. Von den Giftstoffen anderer Bakterien ist es bekannt, daß sie in erster Linie die roten und weißen Blutzellen des infizierten Organismus schädigen.

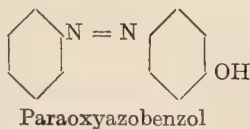
Den Beweis dafür, daß es sich bei diesen spezifischen Wirkungen auf bestimmte Organe um eine Bindung der Substanzen durch die betreffenden Zellen handelt, suchte *Ehrlich* dadurch zu erbringen, daß er sich bei seinen Versuchen nicht der gebräuchlichen Arzneistoffe bediente, welche in den Organen nur durch komplizierte Methoden quantitativ nachgewiesen werden können, sondern, daß er solche Substanzen verwendete, die ohne besondere technische Hilfsmittel in sinnfälliger Weise den Ort ihrer Lokalisation und Wirkung erkennen lassen, nämlich die Farbstoffe. Bei diesen Überlegungen dienten ihm die Ergebnisse der Farbstoffchemie, insbesondere die heuristisch wertvollen Untersuchungen und Hypothesen *C. N. Witts* über das Anfärbungsvermögen als Grundlage.

Bekanntlich versteht man unter Farbstoffen Kohlenstoffverbindungen der aromatischen Reihe, die nicht nur durch eine starke Eigenfärbung ausgezeichnet sind, sondern noch die Fähigkeit besitzen, aus wässrigen Lösungen auf die zu färbenden Gewebelemente überzugehen und sich mit denselben zu verbinden. Diese beiden Eigenschaften, die eine chemische Verbindung zum Farbstoff machen, sind an ganz bestimmte, im chemischen Molekül enthaltene Atomkomplexe, die chromophore und die auxochrome Gruppe gebunden. Das Auftreten einer Eigenfärbung ist nach *C. N. Witt* durch die Gegenwart eines Chromophors, das Färbevermögen durch das Vorhandensein auxochromer Gruppen bedingt. Zu den Chromophoren, die einen ungesättigten Komplex darstellen, und die den eigentlichen Farbcharakter bedingen, gehören die Azogruppe $N=N$, die Carbonylgruppe $C=O$ u. a. m. Die das Chromophor enthaltenden Atomgruppierungen bezeichnet *Witt* als „Chromogene“. Diese farbtragenden Körper, die Muttersubstanzen der Farbstoffe, besitzen jedoch keine färbenden Eigenschaften; erst durch das Hinzutreten saurer oder basischer Atomgruppen (NH_2 , SO_3H , OH oder COH), der Auxochrome, tritt die Farbstoffnatur der Substanzen in Erscheinung. Den Vorgang der Färbung haben wir uns nach der Theorie *Witts*, wenn wir von den physikalischen Vorgängen absehen, die für uns hier nicht in Betracht kommen, nun derart vorzustellen, daß sich das Farbstoffmolekül mit Hilfe seiner Haftgruppen, der Auxochrome, mit bestimmten Atomkomplexen des zu färbenden Substrats zu einer Art Salz verbindet.

Durch vitale Färbungsversuche konnte *Ehrlich*²⁾ den Nachweis erbringen, daß in der Tat gewisse Farbstoffe von bestimmten Organteilen festgehalten, verankert werden. So stellte er z. B. fest, daß das Methylenblau und einige andere Farbstoffe, wenn sie einem lebenden Tier in die Blutbahn eingespritzt werden, die Nervensubstanz, insbesondere die graue Hirnrinde zu färben vermögen, daß aber diese Fähigkeit, für die *Ehrlich* die Bezeichnung „Neurotropie“ geprägt hat, allen stark sauren Farbstoffen, die mit Alkalien Salze bilden, mangelt. Durch die Untersuchungen von *E. E. Goldmann*¹⁾ bis ³⁾, *M. Nicolle* und *F. Mesnil*¹⁾ u. a. wurde die Anschauung *Ehrlichs*, daß zwischen der chemischen Konstitution der Farbstoffe einerseits und ihrer Verteilung bzw. Wirkung im Organismus andererseits ein wechselseitiges Verhältnis besteht, weiterhin wahrscheinlich gemacht. Daß daneben noch andere Faktoren physikalischer

und physikalisch-chemischer Natur eine Rolle spielen können (*W. Schulemann*), ändert im Grunde nichts an der Tatsache, daß der chemische Charakter und die chemischen Affinitäten das ausschlaggebende Moment für die Verankerung der Farbstoffe durch bestimmte Gewebelemente darstellen. Durch die Ergebnisse dieser vitalen Färbungsversuche war für *Ehrlich*²⁾ der Beweis dafür erbracht, daß im Molekül der lebenden Zellen bestimmte Atomgruppierungen enthalten sein müssen, die mit den Haftgruppen der Farbstoffe zu reagieren imstande sind, daß also, mit anderen Worten, die Zelle in gleicher Weise wie die Farbstoffe, mit Affinitäten ausgestattet sein muß.

Die Annahme eines solchen Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und Verteilung der Farbstoffe führte *Ehrlich* zu der Konzeption einer gesetzmäßigen Distribution. Er nahm an, daß nicht nur die den Farbstoffen in chemischer Beziehung nahestehenden Arzneimittel, sondern überhaupt alle dem Körper einverleibten fremden Substanzen, insbesondere die dem Stoffwechsel dienenden Nährstoffe, aber auch die Infektionserreger und ihre Gifte, im Organismus entsprechend ihren chemischen Affinitäten verteilt und von den mit den korrespondierenden Haftgruppen ausgestatteten Zellen gebunden werden. In Analogie zu dem Verhalten der Benzolderivate in der Chemie wird nach *Ehrlich* am Protoplasma der Zelle ein Kern angenommen, an dem verschiedene Seitenketten angelagert sind. Die Zentralgruppe, der sogenannte Leistungskern, muß intakt sein, damit die Zelle ihre Funktion ausüben kann. Die Seitenketten sind nach *Ehrlichs* Hypothese die Träger gewisser Eigenschaften in der Art, wie z. B. bei dem nachstehend aufgeführten Farbstoff, dem Paraoxyazobenzol, die Azo- und die Hydroxylgruppe (Chromophor



und Auxochrom) die Träger der Farbstoffeigenschaft darstellen. Die Seitenketten der Zelle, die *Ehrlich* als Nutrizzeptoren bezeichnet, haben die Aufgabe, die verschiedenen Nährstoffe zu fesseln und zu verarbeiten; ihre eigentliche Funktion besteht also in der Assimilation der Nahrung. Wie die Seitenketten der chemischen Körper nicht alle denselben Bau und dementsprechend nicht dieselben Wirkungen und dieselben Affinitäten zu anderen Substanzen besitzen, so muß man, nach der Annahme von *Ehrlich*, auch den Nutrizzeptoren der Zellen, entsprechend ihren verschiedenen Funktionen, verschiedene Gruppierungen vindizieren.

Eine vitale Färbung bestimmter Organelemente kann demnach nach der Vorstellung *Ehrlichs* nur dann zustande kommen, wenn ein in der Blutbahn kreisender Farbstoff infolge chemischer Verwandtschaft oder wie *Ehrlich* sagt, infolge seiner „Tropie“ von den Rezeptoren dieser Zellart fixiert wird. Auf dem gleichen Vorgang beruht nach *Ehrlich* aber auch die zell- oder organspezifische Wirksamkeit der Toxine und Arzneimittel, die ebenfalls nur in denjenigen Zellen zur Wirkung gelangen können, von

denen sie auf Grund spezifischer, d. h. chemischer Affinitäten angezogen und verankert werden.

Durch die von *Robert Koch* begründete Lehre von der Wirkung chemischer Desinfektionsmittel ist es bekannt, daß die Fähigkeit gewisser Chemikalien, Bakterien im Reagensglase abzutöten oder in ihrer Entwicklung zu hemmen, aufs engste mit der chemischen Konstitution der Substanzen verknüpft ist. Ebenso wie bei den Farbstoffen, deren Charakter durch bestimmte Atomgruppierungen bedingt wird, ist auch bei den Desinfektionsmitteln die Wirksamkeit an einen bestimmten Aufbau des Moleküls gebunden. Wenn auch der Desinfektionsprozeß selbst, ähnlich wie der Färbeprozeß, ein sehr komplizierter, teils nach physikalischen, teils nach chemischen Gesetzen verlaufender Vorgang ist, so ist es doch zweifellos sicher, daß die Wirkung zahlreicher Desinfizienzien hauptsächlich auf einer chemischen Bindung dieser Stoffe durch die Bakterienzellen beruht. Nun sind aber, wie uns z. B. die Heilversuche *Robert Kochs*¹⁾ mit Sublimat zeigten, alle chemischen Substanzen, die zur Abtötung der Parasiten dienen, auch Gifte für den Warmblüterorganismus, gleichzeitig auch organotrop, d. h. sie haben Verwandtschaft zu den Zellrezeptoren lebenswichtiger Organe. Daraus folgt ohne weiteres, daß „nur solche Substanzen praktisch als Heilstoffe Verwendung finden können, in denen Organotropie und Parasitotropie in einem richtigen Verhältnis stehen“ [*Ehrlich*⁷⁾] oder wie *Behring*³⁾ es ausdrückt, deren „relative Giftigkeit für den Infektionserreger größer ist als für den befallenen Organismus“. Alle bisherigen Heilversuche, in denen dieses gegenseitige Verhältnis nicht beachtet wurde, mußten deshalb erfolglos sein.

Nach dieser Definition ist der Unterschied zwischen chemotherapeutischen, d. h. im infizierten Organismus auf die Infektionserreger wirkenden Substanzen und den Desinfektionsmitteln oder Antiseptica ohne weiteres verständlich. Die Wirksamkeit der Antiseptica, wie sie besonders in der Wundbehandlung und in der dermatologischen Praxis angewandt werden, ist, wie durch Reagensglasversuche im eiweißfreien und im eiweißhaltigen Medium gezeigt werden kann, nicht hauptsächlich oder ausschließlich auf spezifische Affinitäten zu bestimmten Krankheitserregern zurückzuführen. Die bakterienfeindlichen Eigenschaften dieser Stoffe beruhen vielmehr im allgemeinen darauf, daß sie infolge ihrer chemischen Aktivität mit den in ihren Bereich kommenden Eiweißkörpern, also auch mit denjenigen der Bakterienzellen in Reaktion zu treten vermögen. Ausschlaggebend für eine desinfizierende Wirkung ist aber stets eine bestimmte Konzentration des Desinfektionsmittels. Daraus ergibt sich, wie wir schon oben gesehen haben, von selbst, daß im lebenden Körper eine Bakterienabtötung durch die Antiseptica nur bei lokaler Anwendung dieser Mittel, wobei die zur Abtötung der Bakterien nötige Konzentration erzielt wird, möglich ist. Mit dieser Definition steht die Tatsache im Einklang, daß die Wirkung der Desinfektionsmittel gegenüber den verschiedenen Arten von

Krankheitserregern verschieden stark ist, daß also gewisse Arten noch durch geringere Konzentrationen geschädigt oder abgetötet werden, als andere (*Bechhold*²⁾ ³⁾, *Churchman*, *Eisenberg* u. a.). Der Desinfektionsprozeß ist eben ein sehr komplizierter Vorgang, bei dem physikalische und chemische Vorgänge (Adsorption, Absorption, chemische Bindung), die ihrerseits die Aufnahme des Desinficiens durch die Mikroorganismenzelle, seine Verteilung innerhalb derselben und seine Wirkung auf das Protoplasma (Fällung, Quellung, Oxydation usw.) bedingen, neben- oder nacheinander — und zwar bei den verschiedenen Stoffen und Mikroorganismen in qualitativ oder quantitativ verschiedener Weise — verlaufen, wobei die Zusammensetzung des Milieus von ausschlaggebendem Einfluß ist.

Demgegenüber muß jedoch von einem ätiotropen chemischen Heilmittel, von einem Chemotherapeuticum, verlangt werden, daßes im lebenden Körper, unbeeinflußt durch die Gewebssäfte, in elektiver Weise auf eine bestimmte Art von Krankheitserregern einzuwirken imstande ist. Die Aufgabe der von *Ehrlich* begründeten modernen Chemotherapie, die wir mit *E. v. Behring*³⁾ auch als eine zielbewußt ätiologische Iatrochemie oder mit *M. Jacoby* als die Lehre von der Heilung der Infektionskrankheiten durch chemisch definierte Substanzen bezeichnen können, besteht demgemäß darin, mit Hilfe des Tierversuches spezifisch auf die Infektionserreger wirkende chemische Stoffe ausfindig zu machen, welche, ohne den Wirt-organismus selbst durch Giftwirkung stärker zu schädigen, die Parasiten im Körper abtöten oder wenigstens in ihrer Vermehrungsfähigkeit hindern und dadurch eine Ausheilung des Krankheitsprozesses herbeiführen. Es handelt sich also um die wissenschaftlich-experimentelle Untersuchung derselben Probleme, die schon früher die Ärzte mit der radikalen medikamentösen Behandlung lösen wollten. Die Bemühungen der früheren Zeiten konnten aber bei dem damaligen Stande der Pathologie nur in einer wahllosen Anwendung der verschiedensten Substanzen bestehen, wobei es vollständig dem Zufall überlassen blieb, ob nach der Verabreichung eines Mittels ein Heilerfolg eintrat oder nicht. Im Gegensatz zu diesen auf reiner Spekulation beruhenden Bestrebungen stellt die moderne Chemotherapie eine Wissenschaft dar, welche den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung der chemischen Substanzen zu klären und eine zweckmäßige Anwendung bei dem an einer Infektionskrankheit leidenden Menschen zu erreichen sucht.

Das Ziel der Chemotherapie ist dasselbe, wie das der ihr nahe verwandten Serumtherapie, welche jedoch die „Sterilisation“ des infizierten Körpers im Gegensatz zur Chemotherapie mit Stoffen anstrebt, nämlich den Antikörpern, deren Natur und Zusammensetzung noch völlig ungeklärt ist. Wie sich bei den kritisch verlaufenden Infektionskrankheiten der infizierte Organismus durch die von ihm gebildeten Schutzstoffe mit einem Schlage von den Krankheitserregern befreit, so muß es, nach der Anschauung *Ehrlichs* auch möglich sein, durch die einmalige Anwendung einer maximal parasitotropen Substanz eine vollständige Abtötung der infizierenden Mikroorganismen im befallenen Körper, eine *Therapia*

sterilisans magna herbeizuführen. Während aber das distributive Prinzip, d. h. die elektive Wirkung auf die Krankheitserreger bzw. ihre Gifte bei den Antikörpern in idealer Weise verkörpert ist, liegen die Verhältnisse bei der Verwendung chemischer Stoffe von bekannter Zusammensetzung wesentlich schwieriger. Man wird beim Suchen nach spezifisch auf einen bestimmten Parasiten wirkenden Substanzen nicht erwarten dürfen, daß man sofort auf einen optimal parasitotrop wirkenden Stoff stößt, vielmehr wird man sich anfangs damit zufrieden geben müssen, wenn man beim Studium möglichst zahlreicher Verbindungen eines Elementes, z. B. des Arsens, oder bei der Untersuchung einer großen Menge Verbindungen einer Klasse, z. B. einer Farbstoffreihe, eine Substanz findet, welche überhaupt eine, wenn auch nur geringe Wirkung in vivo entfaltet. Die weitere Aufgabe der Forschung muß es dann sein, durch Substitutionen im Molekül des betreffenden schwach wirksamen Körpers seine Parasitotropie einerseits zu steigern, seine Organotropie andererseits herabzusetzen. Hier heißt es also, um mit *Ehrlich* zu sprechen, zielen lernen, um ein bestimmtes Objekt unter möglichster Schonung der lebenswichtigen Bestandteile des Organismus vorwiegend zu treffen.

Die erfolgreiche Übertragung der Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen auf Versuchstiere durch Verimpfen virushaltigen Materials und die Weiterzüchtung der Krankheitserreger durch Tierpassagen [*Evans, Lewis, Bruce* (Literatur siehe bei *Knuth* und *du Toit*), *Metschnikoff* und *Roux*¹⁾), *Bertarelli*¹⁾), *R. Koch*²⁾), *Novy* und *Knapp*, *Uhlenhuth* und *Haendel*, *Uhlenhuth* und *Mulzer*¹⁾3) 4), *Neisser*, *Baermann* und *Halberstaedter*²⁾ u. a.] ermöglichten ein eingehendes biologisches Studium dieser Mikroorganismen und der durch ihre Vermehrung im tierischen und menschlichen Körper hervorgerufenen Erkrankungen, vor allem aber auch die Inangriffnahme der chemotherapeutischen Probleme auf experimentellem Wege. Von besonderer Wichtigkeit waren in dieser Hinsicht die Untersuchungen über das Verhalten des von Trypanosomen oder Spirochäten befallenen Organismus und über die adaptiven und mutativen Veränderungen, welche diese Mikroorganismen unter der Einwirkung der vom infizierten Organismus gebildeten Immunstoffe erleiden [„Serumfestigkeit“, sogenannte „Rezidivstämme“; Literatur siehe bei *Schlossberger*³⁾].

Der Grund, warum die experimentellen Studien besonders über die therapeutische Wirksamkeit der aromatischen Arsenpräparate vorwiegend an trypanosomeninfizierten Versuchstieren und meist erst anschließend an Spirochätenkrankheiten ausgeführt wurden, ist in verschiedenen Vorteilen, die das chemotherapeutische Arbeiten mit Trypanosomen gegenüber dem Experimentieren mit Spirochäten bietet, zu suchen. Einmal können bei Trypanosomen wegen ihrer biologischen Eigenschaften, vor allem wegen der weitgehenden Differenzierung ihres Zellaufbaues, wegen des Vorhandenseins eines Zellkernes sowie gewisser Organellen, schädigende Einflüsse eines Medikamentes viel leichter festgestellt und verfolgt werden als bei den mit unseren optischen Hilfsmitteln nicht oder nur wenig differenziert erscheinenden pathogenen Spirochätenarten. Vor allem ist es aber bei Trypanosomen auch möglich, die Versuche an den verschiedensten Tierspezies durchzuführen, ein Umstand, der

als Vorbedingung für die spätere Erprobung eines Mittels am kranken Menschen von großer Bedeutung ist. Endlich verlaufen die Infektionen der Versuchstiere mit den in Betracht kommenden Trypanosomenarten (*Tryp. gambiense*, *rhodensiense*, *equinum*, *equiperdum*, *brucei* usw.) ohne Behandlung stets tödlich, während bei sämtlichen Spirochätenerkrankungen (*Recurrens*, Syphilis, Framboesie, Hühnerspirochätose) Spontanheilungen vorkommen, wodurch die Bewertung der Versuchsergebnisse nicht selten erheblich erschwert wird.

A priori hätte man annehmen sollen, daß die Auffindung von spezifischen, auf bestimmte Bakterienarten eingestellten Mitteln leichter sein müßte als die chemotherapeutische Beeinflussung von Krankheitserregern, die in die Klasse der Protozoen gehören. Stellen doch die Zellen der Trypanosomen und der diesen sehr nahestehenden Spirochäten Gebilde dar, die in ihrem Aufbau den Zellen der Metazoen, wie sie der infizierte Körper aufweist, in weitgehendem Maße ähnlich sind. Die Möglichkeit, daß ein auf Parasiten wirkendes Mittel gleichzeitig auch eine starke Organotropie besitzt, war also bei den Protozoen offenbar viel naheliegender als bei den Bakterien, die den tierischen Zellen absolut nicht gleichen, sondern eine nahe Verwandtschaft mit den Pflanzenzellen besitzen oder mit ihnen zu identifizieren sind. Außerdem ist es bekannt, daß die Bakterienzellen im infizierten Organismus verhältnismäßig leicht der Auflösung durch die Körpersäfte verfallen, was bei den krankmachenden Protozoen ohne den Einfluß chemisch wirkender Mittel im allgemeinen nicht, oder nur unter bestimmten Bedingungen der Fall ist.

Diese Annahme hat sich jedoch nicht als richtig erwiesen. Die Bakterien stellen vielmehr im Gegensatz zu den durch Chemikalien der verschiedensten Gruppen zu beeinflussenden Trypanosomen und Spirochäten ein verhältnismäßig sprödes Material für den Chemotherapeuten dar. Wegen ihrer geringen Größe, wegen ihrer ungemein raschen Vermehrung, insbesondere aber wegen des Fehlens eines kompakten Kernes, dessen Verhalten für die Beobachtung von Zellschädigungen den feinsten Indikator darstellt, erwiesen sie sich für chemotherapeutische Untersuchungen zunächst als wenig geeignet. Der Nachweis spezifischer Haftgruppen, welche die *Conditio sine qua non* für eine chemotherapeutische Beeinflussung darstellen, mußte bei komplizierter gebauten Gebilden, wie den Trypanosomen, trotz ihrer großen Ähnlichkeit mit den Zellen der höher entwickelten Lebewesen, insbesondere der Warmblüter, naturgemäß viel leichter geführt werden können als bei den viel primitiveren Bakterien. Es ist gewiß kein bloßer Zufall, daß die Wirkung der alten empirisch gefundenen *Specifica*, des Quecksilbers und des Chinins gegen Protozoeninfektionen gerichtet ist und daß auch die von *Ehrlich* geschaffenen Prinzipien der heutigen Chemotherapie ausschließlich durch Versuche an trypanosomen- und spirochäten-infizierten Tieren gewonnen wurden.

Hinsichtlich der allgemeinen Methodik der experimentellen Chemotherapie, vor allem der Bestimmung der Toxizität chemischer Substanzen, deren Erprobung im Schutz- und Heilversuch sowie der Beurteilung des Wirkungsmechanismus sei auf eine an anderer Stelle erschienene zusammenfassende Abhandlung über diesen Gegenstand verwiesen [*Schlossberger*³⁾]. Dagegen erscheint es mir wünschenswert, hier in dieser Darstellung der experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie auf die speziellen Verhältnisse, die für das chemotherapeutische Arbeiten bei der experimentellen Syphilis maßgebend sind, näher einzugehen.

Metschnikoff und *Roux*¹⁾²⁾ waren die ersten, denen es (1903) mit Sicherheit gelang, durch Verimpfen menschlichen syphilitischen Materials unter die Haut zuerst bei anthropoiden, hernach aber auch bei niederen Affen spezifische Krankheitserscheinungen hervorzurufen und von diesen Krankheitsprodukten aus passagenweise weitere Tiere in typischer Weise zu infizieren. In der Folgezeit haben sich dann vor allem *Lassar*²⁾³⁾, *A. Neisser*¹⁾⁵⁾ und seine Mitarbeiter *Baermann*, *Halberstaedter*, *Siebert* und *Schucht*, ferner *Finger* und *Landsteiner*, *Levaditi* und *Manouélian*¹⁾, *Kraus* und *Volk*, *Hoffmann*, *Löhe* und *Mulzer*, *Zabolotny*, *Buschke* und *Fischer*, *M. Nicolle*²⁾ u. a. durch ihre Forschungen über die experimentelle Affensyphilis große Verdienste erworben [Literatur siehe bei *A. Neisser*⁵⁾]. Auf Kaninchen wurde die Syphilis des Menschen erstmals durch *Bertarelli*¹⁾²⁾ mit Erfolg übertragen; durch Verimpfung fein zerriebenen syphilitischen Materials auf die Kaninchenhornhaut oder in die vordere Augenkammer gelang es ihm, nach einem mehrere Wochen dauernden Inkubationsstadium charakteristische Entzündungserscheinungen und Geschwürsbildung mit positivem Spirochätenbefund zu erzeugen und durch Weiterübertragung syphilitisch veränderter Hornhautstückchen von Tier zu Tier das Virus im Kaninchenkörper zu erhalten und zu züchten [vgl. auch *Scherber*¹⁾ sowie *Schucht*]. Von besonderer Bedeutung für die Inangriffnahme therapeutischer Probleme waren weiterhin die Untersuchungen von *Parodi*, *Hoffmann*, *Löhe* und *Mulzer* sowie vor allem die ausgedehnten Studien von *Uhlenhuth* und *Mulzer* über die Syphilisübertragung auf Kaninchenböcke durch Einbringen des syphilitischen Materials direkt in den Hoden oder unter die Scrotalhaut. Während die ersteren Autoren bei ihren Impfversuchen an Kaninchen nur in vereinzelten Fällen eine Haftung des syphilitischen Virus im Hoden erzielten, konnten *Uhlenhuth* und *Mulzer* zeigen, daß das Kaninchen ein für die menschliche Syphilis äußerst empfängliches Versuchstier ist und daß es durch allmähliche Anpassung bei geeigneter Versuchstechnik gelingt, bei diesen Tieren eine der menschlichen Syphilis analoge Krankheit zu erzeugen, die sich nicht nur auf örtliche Veränderungen beschränkt, sondern eine allgemeine Durchseuchung des Körpers darstellt. Der Beweis dafür, daß es sich bei der beim Kaninchen experimentell erzeugten Krankheit tatsächlich um menschliche Syphilis und nicht etwa um die weiter unten noch zu besprechende, für den Menschen apathogene (*Levaditi*, *Marie* und *Nicolau*) sogenannte originäre Kaninchensyphilis handelt, wurde schon mehrfach durch Rückimpfungen auf Affen und vor allem durch mehrfache Spontaninfektionen, die sich Tierwärter bei der Pflege syphilitischer Kaninchen zuzogen (*Graetz* und *Delbanco*²⁾ u. a.; Literatur bei *Kolle*, *Ruppert* und *Moebus*) sowie neuerdings experimentell durch die von *Kolle*, *Ruppert* und *Moebus* ausgeführten positiven Verimpfungen von *Spirochaeta pallida*-haltigem Material an Kaninchen, die mit originärer Kaninchenspirochätose infiziert waren, und vice versa durch Infektion pallidainfizierter Kaninchen mit dem Virus der originären Kaninchenspirochätose einwandfrei bewiesen.

Im Vergleich mit der cornealen Infektion, die zudem wegen ihres lokalen Charakters dem Bild der menschlichen Syphilis weniger entspricht, bietet die Hodenimpfung, besonders wenn es sich um ein an den Kaninchenkörper angepaßtes Passagevirus handelt, den wichtigen Vorteil, daß die spezifische Erkrankung mit großer Regelmäßigkeit (zirka 80 bis 85%) angeht und nach einer Inkubationszeit von etwa drei Wochen bis zu zwei Monaten zur Ausbildung bis kleinhühnereigroßer, außerordentlich spirochätenreicher Syphilome (ulcerierte Initialsklerose auf der Scrotalhaut oder syphilitische Orchitis bzw. Periorchitis) führt, deren Verhalten ein brauchbares Kriterium für die Beurteilung des Heilwertes therapeutischer Maßnahmen bildet (siehe unten). Bei einem gut virulenten, z. B. bei dem heute vielfach gebrauchten, im Georg Speyer-Hause, Frankfurt a. M., in mehr als 200 Generationen von Tier zu Tier fortgezüchteten *Truffischen* Syphilisstamm heilt die experimentelle Hodensyphilis des Kaninchens nur in Ausnahmefällen spontan rasch ab. Die Schanker pflegen ohne therapeutische Maßnahmen 5, 6 bis 8 Monate zu bestehen, ehe sie abheilen, und rezidivieren dann häufig. Bei der Mehrzahl der infizierten Tiere kommt es ebenso wie beim Menschen zur Generalisation des Virus, die sich bei einem Teil der Tiere in Form von typischen Sekundärserscheinungen (Papeln, Keratitis parenchymatosa) mit positivem Spirochätenbefund dokumentiert (*Grouven*¹⁾). Wie insbesondere *Neisser*³⁾, *Truffi*³⁾, *Arzt* und *Kert*²⁾, *Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾, *Graetz* und *Delbanco*²⁾ 3), *Tomasczewski*⁴⁾, *Frühwald*⁵⁾ u. a. sowie neuerdings insbesondere *Brown* und *Pearce*³⁾ bis ²²⁾, *Ebersson*²⁾, *Barbaglia* in umfangreichen Versuchen gezeigt haben, kommt es außerdem zu einer Ansiedlung des syphilitischen Virus in den inneren Organen der infizierten Kaninchen, vor allem in Milz, Leber, Knochenmark, Knochen, Knorpel und Sehenscheiden. Aber auch im Zentralnervensystem der experimentell syphilitischen Kaninchen treten, wie *Steiner*¹⁾ 2), *Jacob* und *Weygandt*, *Igersheimer*⁷⁾, *Fontana* und *Sangiorgi*, *Brown* und *Pearce*⁹⁾, *Plaut* und *Mulzer*¹⁾ bis ⁸⁾, zum Teil in Gemeinschaft mit *Neubürger*, *Snessareff* und *Finkelstein* festgestellt haben, vielfach pathologische Veränderungen, vor allem infiltrative Prozesse an den Meningen, häufig mit positivem Spirochätenbefund (*Fontana* und *Sangiorgi*, *Uhlenhuth*⁵⁾, *Plaut* und *Mulzer*⁸⁾ *) auf, die als Folge der syphilitischen Infektion anzusehen sind und die, wie *Plaut* und *Mulzer*¹⁾ 2) 3) 4) mit Hilfe der von *Plaut*²⁾ ausgearbeiteten suboccipitalen Punktionstechnik und der ebenfalls von *Plaut*¹⁾ angegebenen Mikromethoden zur Liquoruntersuchung nachweisen konnten, auch eine pathologische Beschaffenheit des Liquors in Gestalt von Zell- und Globulinvermehrung bedingen. Bei manchen Syphilisstämmen ist sogar, wie *Plaut* und *Mulzer*¹⁾ 2) weiter feststellten, diese Liquorveränderung bei syphilitisch infizierten Kaninchen das erste, ja oft das einzige syphilitische Symptom. Trotz der ausgesprochenen histologischen Veränderungen sind jedoch typische klinische Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems bei experimentell syphilitischen Kaninchen bis jetzt noch nicht einwandfrei beobachtet worden [*Uhlenhuth*⁵⁾].

Betreffs der Einzelheiten der Impftechnik, der klinischen Erscheinungen und der histologischen Veränderungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis sei auf die zum Teil erschöpfenden Darstellungen von *Uhlenhuth*⁵⁾, *Uhlenhuth* und *Mulzer*¹⁾ 2) 3) 4), *Kolle*¹⁾ 2) 3) 5), *Levaditi* und *Yamanouchi* ^{1a, b) 2a) 4)}, *Wiman*, *Pürckhauer* (Sammelreferat), *Graetz* und *Delbanco*¹⁾ 2) 3), *Tomasczewski*²⁾ 3) 4), *Truffi*¹⁾ 2) 3) 4), *Landsteiner*, *Grouven*¹⁾ 2) 3), *Nichols*³⁾ 5), *Zinsser* und *Hopkins*¹⁾ 2) sowie *Zinsser*, *Hopkins*

*) Über den gelungenen Nachweis von Spirochäten im Gehirnparenchym recurrensinfizierter Mäuse vgl. *Buschke* und *Kroo*³⁾.

und *Mc Burney*, *Valente*¹⁾, *Tilp*, *Gougerot*¹⁾, *Reasoner*^{1) 2)}, *Eberson*^{1) 2)}, *Steiner*³⁾, *Igersheimer*⁷⁾ ⁸⁾ *Akatsu*²⁾ u. a. verwiesen. Erwähnt sei hier nur noch die interessante Feststellung von *Kolle* und *Ritz*²⁾, sowie *Frühwald*⁵⁾, daß die syphilitische Infektion von Kaninchenböcken mit experimenteller Orchitis syphilitica (Stamm *Truffi*) durch den Geschlechtsakt auf weibliche Kaninchen übertragen werden kann und daß sie sich dann bei diesen als derbe, spezifische und spirochätenreiche Infiltration des äußeren Genitales manifestiert. Die Form und Größe der so erzielten Primäraffekte war von denen der durch *Spirochaeta cuniculi* erzeugten so verschieden, daß mit Sicherheit eine spontane „Kaninchenspirochätose“ auszuschließen war. *Marie*, *Levaditi* und *Banu* berichten über eine ähnliche erfolgreiche Übertragung ihres „neurotrophen Virus“ durch den Coitus. In Anbetracht der Möglichkeit, daß dieses „Virus nerveux“ nicht mit der *Spirochaeta pallida*, sondern mit dem Virus der spontanen Kaninchenspirochätose identisch ist (siehe unten), kommt jedoch diesen Beobachtungen von *Marie*, *Levaditi* und *Banu* nur eine sehr beschränkte Bedeutung zu.

Wann die Generalisierung des syphilitischen Virus beim Kaninchen erfolgt, hängt, abgesehen von dem Virulenzgrade des betreffenden Stammes, insbesondere von der individuellen Resistenz der zu den Versuchen benutzten Tiere ab. Wir müssen auf Grund der von *Kolle*¹²⁾ im Georg Speyer-Hause ausgeführten großen Versuchsreihen annehmen, daß bei jedem Tiere, bei dem die Pallidainfektion angegangen ist, die Infektion während des ganzen Lebens haftet. Auch beim Fehlen von manifesten Erscheinungen besteht die latente konstitutionelle Syphilis. Denn die Reinfektion ergibt bei einmal syphilitisch infizierten Tieren, wenn länger als drei Monate nach der Infektion verstrichen sind, stets negative Resultate (siehe auch *Akatsu* und *Yokota*), beweist also die auf latenter Infektion beruhende Resistenz, welche eine Erzeugung neuer Primäraffekte nicht gestattet. Das syphilitische Kaninchen verhält sich also ganz wie der syphilitisch infizierte Mensch.

Beim Fehlen manifester Erscheinungen, vor allem im Anschluß an eine Behandlung, ist bei syphilitisch infizierten Kaninchen während des Lebens die Frage, ob eine Ausheilung oder eine Allgemeininfektion (konstitutionelle Syphilis) vorliegt, nicht immer mit Sicherheit zu entscheiden. Die für die Diagnose der syphilitischen Erkrankungen des Menschen so wertvollen Serumreaktionen (Komplementbindung oder Flockungsreaktionen nach *Sachs-Georgi* und *Meinicke*) sind beim Kaninchen trotz verschiedentlich versuchter Modifikationen hier nicht verwendbar, weil auch die Sera normaler Tiere sehr häufig positiv reagieren [*Schucht*, *Levaditi* und *Yamanouchi*¹⁾, *Truffi*¹⁾ bis ³⁾, *Sowade*, *Blumenthal*⁷⁾, *Blumenthal* und *Meyer*, *Halberstädter*³⁾, *Uhlenhuth* und *Mulzer*^{1) 4)}, *Browning* und *Mc. Kenzie*¹⁾, *Schwartz* und *Flemming*²⁾, *Citron* und *Munk*, *Doki*²⁾, *Ossola*, *Simonelli*, *Craig* und *Nichols*, *Finkelstein*, *Giorgis*, *Kolle*⁵⁾, *Plaut* und *Mulzer*²⁾, *Jantzen*, *Klaarenbeek*⁵⁾ *]. Die

*) Nach neueren Untersuchungen von *H. Sachs* und *F. Georgi* gelingt es, durch Ausfällung der labilsten Globulinanteile des Kaninchenserums mittels verdünnter Salzsäure die unspezifischen Reaktionen auszuschalten. Weiterhin gibt *Illert* an, daß er bei Verwendung von protein- und glycogenfreien Antigenen (nach *Noguchi*)

Verimpfung von Organen [*Grouven*¹⁾ bis³⁾, *Neisser*³⁾, *Brown* und *Pearce* u. v. a.], vor allem der bei frischer Infektion als Spirochätenreservoirs besonders in Betracht kommenden regionären Lymphdrüsen [*Brown* und *Pearce*¹⁴⁾, siehe auch *Pearce* und *Brown*⁷⁾, *White, Hill, Moore* und *Young*] auf normale Tiere gibt, wenn positiv, eine Entscheidung. Es sind aber große Mengen von Tieren nötig, da die verschiedensten Organe verimpft werden müssen. Wenn die Verimpfung negativ ist, so beweist sie nicht mit Sicherheit, daß keine Infektion vorliegt. Denn die Herde, in denen bei latenter Syphilis Spirochäten vorhanden sind, können der Verimpfung entgehen. Bei länger bestehender syphilitischer Infektion wird daher zweckmäßig die Reinoculation [*Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾, *Truffi*⁴⁾, *Tomaszewski*³⁾, *Brown* und *Pearce*²⁰⁾, *Kolle, Ruppert* und *Moebus*, *Kolle*¹²⁾, *Eberson*¹⁾, *Schereschewsky* und *Worms*] herangezogen, da ebenso wie beim syphilitisch durchseuchten Menschen auch die konstitutionelle Syphilis des Kaninchens einen Schutz gegen Neuinfektion (Infektionsimmunität) bedingt. *Kolle*¹²⁾ ließ mehr als 200 syphilitisch infizierte Kaninchen, bei denen durch eine kleine Dosis Salvarsan die Schanker gerade zum Ausheilen gebracht waren, in Zeiträumen von 90 bis 300 Tagen nach der ersten Infektion reinfizieren und beobachtete niemals die Entwicklung eines typischen Impfschankers. Nur bei wenigen Tieren wurden kleine Infiltrate oder Knötchen und nur zweimal mit Spirochäten gesehen. Die Verhältnisse liegen ebenso beim syphilitischen Menschen. Im Gegensatz zu diesem durch Infektionsimmunität bedingten Fehlen von Schankern bei Reinfektionen konnte *Kolle*¹²⁾ bei den einer systematischen Abortivheilungskur unterworfenen Tieren, die mit relativer Sicherheit nur bis zum 30. Tage nach der Infektion gelingt, stets typische Schanker erzielen, wie bei gesunden Tieren. Es sind aber zur Ermittlung der sterilisierenden Dosis große Versuchsreihen nötig, ferner die Verwendung großer Dosen der Chemikalien, die mehrmalig gegeben werden müssen, so daß zahlenmäßige Unterschiede bei den einzelnen Präparaten, wie sie für die Ermittlung des chemotherapeutischen Index notwendig sind, nur mit Aufwand großer Mittel und sehr viel Zeit erhalten werden können.

In Anbetracht dieser Schwierigkeiten, mit welchen die Feststellung der Generalisierung bzw. Ausheilung der Lues beim Kaninchen verbunden ist, haben sich die Autoren bei der Erprobung chemischer Mittel auf ihre therapeutische Wirksamkeit gegenüber der syphilitischen Infektion im Tierversuch seither meistens darauf beschränkt, das Verhalten (Größe) des Primäraffektes, der hartnäckigsten und intensivsten lokalen Gewebsveränderung bei der Syphilis des Kaninchens, die Beeinflussung der darin enthaltenen Spirochäten (Zahl, Beweglichkeit) und die klinische Heilung bzw. Nichtheilung sowie das Auftreten örtlicher Rezidive an der Impfstelle als Indikator der Heilwirkung zu benutzen [*Uhlenhuth* und *Mulzer*²⁾ bis⁴⁾,

stets einwandfreie Resultate erhalten habe. Bestätigungen dieser Befunde fehlen noch. Die auch beim Bestehen manifester Erscheinungen im Bereich des Zentralnervensystems stets negative *Wassermannsche* Reaktion des Kaninchenliquors (*Steiner*¹⁾) beruht nach *Plaut* und *Mulzer*⁶⁾ auf der Gegenwart antagonistisch wirkender Substanzen, welche die der positiven Komplementbindung zugrunde liegende antikomplementäre Wirkung aufheben.

Ehrlich und *Hata*, *Kolle*⁵⁾ bis ⁷⁾, ⁹⁾ bis ¹⁴⁾, *Kolle* und *Ritz*¹⁾ u. v. a.]. Die Frage der Generalisierung wird bei dieser Art der Feststellung nicht berücksichtigt.

Im einzelnen lassen sich nach *Kolle* hinsichtlich der Wirkung chemischer Stoffe bei der experimentellen Kaninchensyphilis folgende Möglichkeiten unterscheiden:

1. Die lokale Ausheilung der Primäraffekte. Die Schanker sind, so lange sie noch in der Entwicklung begriffen sind, meist innerhalb der ersten sechs Monate, nur außerordentlich schwer zu beeinflussen. Sie stellen die hartnäckigsten und intensivsten lokalen syphilitischen Gewebsveränderungen dar, deren Heilung nur nach längerer Zeit, sechs bis acht bis zwölf Monate, und nur in einem kleinen Prozentsatz der Tiere spontan erfolgt, sich aber erzielen läßt durch die spezifische Therapie.

2. Die Nichtheilung der Lokalaffecte, die auch nach zeitweiligem Verschwinden der Spirochäten resultieren kann.

3. Die Monorezidive, zu denen gehören

a) die lokalen, in den Schankern oder in deren Narben auftretenden Rezidive. Es handelt sich hierbei um das Analogon der auch bei Menschen in sogenannten Pseudoprimäraffekten bzw. in den Narben bei Zurückbleiben lebender Spirochätenherde sich entwickelnden Rezidive.

b) Die übrigen Monorezidive. Von diesen kommt bei Kaninchen nur zur Beobachtung die Keratitis parenchymatosa. Das Spirochätenschleimhautmonorezidiv und Neurorezidiv, das im Sinne *Ehrlichs* und *Hoffmanns* wohl auch nur als Monorezidiv zu deuten ist, konnte bisher bei Kaninchen nicht beobachtet werden.

4. Die allgemeine Generalisation der Syphilis. Sie kann nur erkannt werden, wenn allgemeine multiple Eruptionen an Haut und Schleimhaut sich zeigen.

Als Kriterium der direkten Heilwirkung chemischer Substanzen dienen folgende Gesichtspunkte:

1. Das Verhalten der Spirochäten in dem Reizserum der Lokalaffecte nach Einverleibung des Medikamentes;

2. die Schnelligkeit bzw. die Zeit, innerhalb der die Spirochäten nach Einverleibung des Präparates verschwinden;

3. die klinische Heilung bzw. Nichtheilung der Primäraffekte;

4. das Auftreten von örtlichen Rezidiven, nachdem eine klinische Heilung eingetreten war bzw. das Wiederauftreten von Spirochäten im Reizserum, nachdem sie einmal verschwunden waren (klinisches Monolokalrezidiv mit Spirochäten).

Bei allen zu prüfenden Präparaten muß durch größere Versuchsreihen mit fallenden Dosen diejenige ermittelt werden, bei der gerade eine klinische Heilung des Primäraffektes, der hartnäckigsten und intensivsten lokalen Gewebsveränderung bei der Syphilis der Kaninchen, mit Verschwinden der Spirochäten festzustellen ist.

In Anbetracht der von verschiedenen Autoren [unter anderen *Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾, *Kolle*^{1) 2) 3)}, *Frühwald*^{2) 3) 4)}, *Aumann*^{1) 2)}, *Forster* und *Tomaszewski*, *Levaditi* und *Marie*¹⁾ bis ⁴⁾, *Reasoner*^{1) 2)}, *Warthin*¹⁾, ²⁾, *Jahnel*^{1) 2)}] gemachten Feststellung, daß Kaninchen mit dem verschiedenartigsten syphilitischen menschlichen Material, ja selbst mit Blut von Syphilitikern relativ leicht (in zirka 50%), dagegen durch Verimpfen selbst spirochätenreicher Hirnstückchen von Paralytikern [*Landsteiner*, *Berger*¹⁾, *Noguchi*¹⁾, *Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾, *Jahnel*³⁾] oder mit deren Blut [*Graves*, *Arzt* und

*Kerl*¹⁾, *Plaut und Mulzer*⁴⁾] oder Liquor [*Volk*²⁾, *Arzt und Kerl*⁴⁾, *Marinesco und Minea*¹⁾, *Nichols und Hough*, *Frühwald und Zaloziecki*, *Plaut und Mulzer*⁴⁾, *Uhlenhuth*⁵⁾] nicht oder nur sehr schwer infiziert werden können, haben verschiedene Forscher, unter anderem *Ehrlich*²⁵⁾ ²⁶⁾, *Forster und Tomaszewski* sowie *Valente*²⁾ die Vermutung ausgesprochen, daß die *Paralys Spirochäte* eine biologisch modifizierte *Spirochaeta pallida* sei (vgl. auch *Thom*).

So nahm *Ehrlich* in Analogie mit den bei Trypanosomen beobachteten Anpassungserscheinungen an, daß es sich vielleicht bei der Entstehung der Paralyse um eine Rezidivstammbildung handle. In diesem Sinne sprechen auch die vergleichenden Versuche von *Plaut und Mulzer*³⁾ ⁴⁾ einerseits mit einem frischen, durch Hodenimpfung mit Blut eines Sekundärsyphilitikers gezüchteten Kaninchensyphilisstamm, andererseits mit dem in über 200 Passagen fortgeführten *Truffischen* Virus des Georg Speyer-Hauses. Während bei den mit dem frisch gezüchteten Stamm intratestinal, intrakardial, intravenös oder subdural geimpften Kaninchen schon nach etwa fünf Wochen eine Zellvermehrung im Liquor zu erkennen war, die bei späteren Punktionen ziemlich gleichmäßig zunahm, ließ sich im Liquor der mit dem *Truffischen* Stamm infizierten Tiere selbst nach subduraler Verimpfung des Infektionsmaterials meist überhaupt keine Pleocytose feststellen. Die beiden Autoren schließen aus diesen Versuchen, daß hier biologische Varietäten der Syphilisspirochäte vorliegen; ob der *Truffische* Stamm seine neurotrophen Neigungen im Verlauf der langjährigen Kaninchenpassagen eingebüßt oder ob er sie niemals besessen hat, läßt sich nicht mehr entscheiden.

Im Gegensatz zu diesen Autoren, die also gewisse, vielleicht adaptiv entstandene Besonderheiten der Paralysepirochäte konzedieren, im übrigen aber die Einheitlichkeit der bei syphilitischen Prozessen und der bei Paralyse gefundenen Spirochäten vertreten, stehen *Levaditi und Marie*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾ (siehe auch *Sanguinetti*) auf Grund von Tierversuchen auf dem Standpunkt, daß die Paralyse, durch besondere, von Haus aus neurotrope Stämme der *Spirochaeta pallida* verursacht werde, die sich durch eine Reihe konstanter Merkmale, insbesondere hinsichtlich ihrer Pathogenität, von den gewöhnlichen Syphilisspirochäten (dermotropes Virus) unterscheiden lassen, die aber, ebenso wie diese, durch Arsenobenzolderivate therapeutisch zu beeinflussen sind. Die wesentlichen Charakteristica dieses neurotrophen Virus gegenüber den gewöhnlichen Syphilisspirochäten (Stamm *Truffi*) sollen darin bestehen, daß die nach Verimpfung in den Kaninchenhoden sich ausbildenden Krankheitserscheinungen erst nach einem sehr viel längeren Inkubationsstadium (bis zu 127 Tagen) auftreten und in oberflächlichen, nicht in die Tiefe reichenden Hauterosionen bestehen, daß die Ausheilung dieser Läsionen nur sehr langsam eintritt, daß eine Übertragung auf den Menschen oder auf den Affen nicht möglich und endlich, daß beim Kaninchen keine kreuzweise Immunität zwischen neurotropem und dermotropem Virus festzustellen ist. Wie nun aber insbesondere *Jahnel*¹⁾ ²⁾, *Klarenbeek*³⁾ ⁵⁾ ⁶⁾ sowie *Plaut und Mulzer*⁴⁾ hervorheben, treffen alle diese von den beiden französischen Autoren dem Paralysevirus zugeschriebenen Eigenschaften und seine angeblichen Unterschiede gegenüber dem „dermotropen“ Virus (Stamm *Truffi*) vollkommen auf die sogenannte originäre Kaninchensyphilis (siehe unten) zu. Es besteht daher zum mindesten die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei den von *Levaditi und Marie* mit Paralytikerblut geimpften Kaninchen um Tiere handelte, die mit der originären Kaninchenspirochätose behaftet waren. Jedenfalls erscheint auf Grund der bis heute

vorliegenden Veröffentlichungen (siehe insbesondere auch *Sézary* und *Alibert* sowie *Schamberg*⁴⁾) die Annahme eines besonderen neurotrophen Virus keineswegs berechtigt [Literatur siehe bei *Jahnel*²⁾].

Dieschon mehrfach erwähnte originäre Kaninchenspirochätose, die ebenso wie die menschliche Syphilis durch eine Spirochäte (*Spirochaeta cuniculi*), die zudem morphologisch von der *Spirochaeta pallida* nur sehr schwer oder überhaupt nicht zu unterscheiden ist [*Kolle* und *Ruppert*, *Ruppert*¹⁾], hervorgerufen wird, hat für die experimentelle Syphilisforschung, vor allem für die chemotherapeutischen Bestrebungen auf diesem Gebiete eine gewisse Bedeutung. Denn es besteht, trotzdem die pathologisch-anatomischen Veränderungen der originären Kaninchenspirochätose wegen ihres oberflächlichen Sitzes im allgemeinen von den typischen, durch Verimpfen menschlichen syphilitischen Materials an Kaninchen gesetzten indurierten Primäraffekten leicht zu unterscheiden sind, doch immerhin die Möglichkeit, daß z. B. zu therapeutischen Versuchen latent mit Kaninchenspirochätose infizierte Tiere (*Klarenbeek*¹⁾)²⁾ verwendet und daß dann die später auftretenden Krankheitsprodukte, vor allem Sekundärscheinungen, für Rezidive der Impfsyphilis gehalten werden.

Als erster hat wohl *E. H. Ross* erkannt, daß bei nicht experimentell infizierten Kaninchen perineale und Genitalgeschwüre als originäre Kaninchenkrankheit vorkommen. Weiterhin haben sich dann insbesondere *Bayon*, *Arzt* und *Kerl*⁵⁾ ⁸⁾, *Jacobsthal*, *Levaditi*, *Marie* und *Nicolau*, *Levaditi*, *Marie* und *Isaïcu*, *Schereschewsky* und *Worms*, *Kolle*, *Ruppert* und *Moebus*, *Klarenbeek*¹⁾ bis ⁶⁾, *Jahnel*²⁾, *Uhlenhuth*⁵⁾ *Warthin*, *Buffington* und *Wanstrom*, *Danila* und *Stroe* u. a. mit der Frage der spontanen originären Kaninchenspirochätose und ihrer Abgrenzung gegenüber der experimentellen Pallidainfektion beschäftigt. Als Symptome dieser spontan durch Coitus übertragenen, aber auch experimentell weiter verimpfbaren Kaninchenseuche findet man Schwellung, Rötung, starke Entzündung und oberflächliche Ulceration am Genitalapparat und in der Umgebung des Anus. Die Infiltrate sind kleiner und weicher als bei der experimentellen menschlichen Syphilis des Kaninchens. Vielfach werden auch papulöse Veränderungen am Maul, an den Augenlidern, Ohren und in der Haut, vielleicht als Folge einer Generalisierung des Virus beobachtet. Gegen die Identität dieser Erkrankung mit der auf Kaninchen übertragenen menschlichen Lues spricht außer der Nichtinfektiosität des Virus der originären Spirochätose für Affen und Menschen [*Arzt* und *Kerl*⁵⁾ ⁵⁾, *Levaditi*, *Marie* und *Nicolau*] die Inkubationsdauer (20 bis 72 Tage) und das abweichende pathologisch-anatomische Bild (*Jacobsthal*, *Kolle*, *Ruppert* und *Moebus*), ferner die von *Kolle*, *Ruppert* und *Moebus* sowie *Schereschewsky* durchgeführten kreuzweisen Verimpfungen, endlich die durch *Kolle* und *Ruppert* festgestellte differente Empfindlichkeit der beiden Spirochätenarten gegenüber Arsenobenzolen, speziell Silbersalvarsan.

In Anbetracht der nahen Verwandtschaft der beiden Virusarten muß aber immerhin, um falsche Schlußfolgerungen zu vermeiden, beim Arbeiten mit experimenteller Syphilis, vor allem auch bei chemotherapeutischen Studien an das unter den Tierbeständen gelegentlich gehäufte Vorkommen der spontanen Kaninchenseuche gedacht und eine dementsprechende ständige und genaue Kontrolle der Versuchskaninchen durchgeführt werden. Da eine einmalige größere Dosis Silbersalvarsan (0.02 bis 0.03) zu einer sicheren Heilung der Kaninchenspirochätose führt,

kann man so verfahren, daß man sämtliche Tiere, die zu chemotherapeutischen Versuchen dienen, vier Wochen vor der Syphilisinfektion mit einer Dosis von 0.08 g Silbersalvarsan pro Kilogramm behandelt. Auf diese Weise wird eine Dauerheilung der mit der *Spirochaeta cuniculi* etwa infizierten Kaninchen mit Sicherheit erzielt.

Die Übertragung der tropischen Framboesie, welche durch die der Syphilis-spirochäte sehr nahestehende, morphologisch von ihr nicht unterscheidbare *Spirochaeta pertenuis* hervorgerufen wird, auf Affen gelang erstmals *Neisser*, *Baermann* und *Halberstaedter*²⁾ [siehe auch *Halberstaedter*²⁾]. *Nichols*^{1) 3)} verimpfte durch Injektion von spirochätenhaltigem Material in die Hoden die Erkrankung als erster mit Erfolg auf Kaninchen, bei denen es dann auch zu entzündlicher Induration und Vergrößerung des Hodens kam. In ähnlicher Weise wie die experimentelle Syphilis ist auch die experimentelle Framboesie der Versuchstiere keine lokale Erkrankung; vielmehr kommt es auch hier, wie die diesbezüglichen Untersuchungen der genannten Autoren zeigen, sehr bald zu einer Generalisation des Virus. Ebenso wie die Syphilis läßt sich auch diese Erkrankung von Tier zu Tier weiterimpfen, was für die Auswertung chemotherapeutischer Mittel von Bedeutung ist. Die schon vielfach angenommene Identität der *Spirochaeta pertenuis* mit der *Spirochaeta pallida* konnte vor allem durch die Versuche von *Neisser*, *Baermann* und *Halberstaedter* widerlegt werden; es zeigte sich nämlich, daß syphilitische Affen für Framboesie voll empfänglich sind und umgekehrt framboesiekranken Affen noch mit syphilitischem Virus in typischer Weise infiziert werden können [siehe auch *Nichols*³⁾, *Goodman*^{1) 2)}, *Schamberg* und *Khuder*]. Nach den Tierversuchen von *Levaditi* und *Nattan-Larrier* gelang es zwar nicht, syphilitische Affen mit Framboesie zu infizieren, umgekehrt waren aber framboesieinfizierte Affen für das syphilitische Virus noch empfänglich und zeigten nach der Verimpfung die charakteristischen primärsyphilitischen Affektionen.

Hinsichtlich der experimentellen Rattenbißkrankheit (*Sodoku*) der Versuchstiere vgl. *Futaki*, *Takaki*, *Taniguchi* und *Osami*, *Ishiguro*, *Okamura* und *Tamura*, *Blake*, *Tsuneoka* sowie *Matsumoto* und *Adachi*.

III. Entwicklung der experimentellen Chemotherapie der Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen bis zur Anwendung des Atoxyls.

Nachdem schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts durch *Bridg*, *G. W. Balfour* sowie *Livingstone* zur Behandlung der Tsetsekrankheit der Rinder (*Nagana*, *Trypanosoma brucei*) Arsenverbindungen als Roborantien herangezogen und nachdem 1893 und in den folgenden Jahren durch *Lingard*^{1) 2) 3)} bei der durch das *Trypanosoma evansi* hervorgerufenen Surraerkrankung der Pferde und 1896 durch *Bruce*^{1) 2) 3)} bei der Tsetsekrankheit verschiedene Arsenikalien, unter anderem arsenigsaures und kakodylsaures Natrium mit wechselndem Erfolg angewendet worden waren, fanden *Laveran* und *Mesnil*¹⁾, daß bei naganainfizierten Mäusen, Ratten und Hunden durch subcutane Injektion von Natrium arsenicosum die im Blute der kranken Tiere zahlreich vorhandenen Parasiten innerhalb kurzer Zeit zum Verschwinden gebracht werden.

Bemerkenswert war vor allen Dingen auch die Beobachtung, daß nach der Arseneinspritzung zunächst Involutionsformen der Trypanosomen im Blute auftraten,

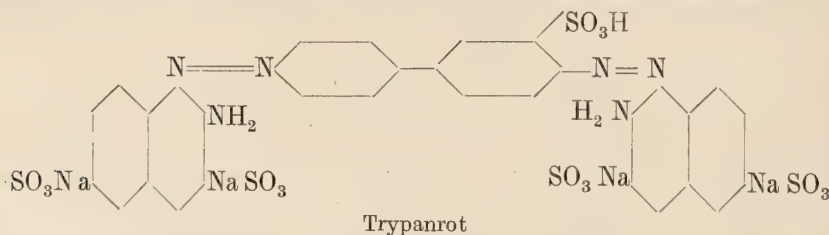
eine Erscheinung, die sie als Zeichen einer direkten Beeinflussung der Parasiten durch das Medikament auffaßten. Bei den meisten Tieren stellten sich jedoch schon nach drei bis vier Tagen Rezidive ein, die durch Wiederholung der Injektion bekämpft werden konnten. Dieses Heilresultat war aber in fast allen Fällen auch nur ein vorübergehendes; bei mehrfacher Wiederholung der Einspritzungen starben die Tiere an Arsenvergiftung, bei Unterbrechung der Behandlung an der Infektion; nur ein geringer Prozentsatz der Tiere wurde dauernd geheilt.

In Anbetracht dieser für die damaligen Verhältnisse immerhin ziemlich günstigen Versuchsergebnisse wurde bei den verschiedensten Trypanosomeninfektionen ausgiebiger Gebrauch von arseniger Säure gemacht (*Nocard und Leclainche, Low und Castellani, E. J. Moore, Greig und Gray*; vollständige Literatur bis 1909, siehe *Sleeping Sickness Bulletin*, Vol. 1, 1909, p. 1). Man stellte sich die therapeutische Wirksamkeit des Arsens, z. B. bei der Schlafkrankheit des Menschen so vor, daß es einen Teil der im Organismus befindlichen Trypanosomen zerstört und daß dann die abgetöteten Flagellaten ihrerseits den infizierten Körper aktiv immunisieren, so daß die noch am Leben gebliebenen Erreger unter der Wirkung der Antikörper zugrunde gehen (*Greig und Gray*). Daß den dreiwertigen anorganischen Arsenverbindungen (arsenige Säure As_2O_3 , Arsentrisulfid As_2S_3) tatsächlich eine gewisse Wirkung auf bestimmte Trypanosomenarten im Tierkörper zukommt, wurde weiterhin durch die Untersuchungen von *Löffler und Rühs, Löffler, Rühs und Walter, Laveran und Thiroux*^{1) 2) 3)}, *Weber und Fuerstenberg, Beck*¹⁾, *Voegtlin und Smith*^{2) 3) 4)}, *Schamberg, Raiziss und Kolmer* experimentell bestätigt. Die Wirksamkeit der therapeutisch in Betracht kommenden Dosen ist aber doch so schwach, daß, besonders bei der therapeutisch nur sehr schwer beeinflussbaren Schlafkrankheit des Menschen sowie bei den chronischen Trypanosomeninfektionen größerer Tiere (Rinder, Schafe, Pferde usw.) keine nennenswerten Heilresultate erzielt werden konnten.

Bei der Syphilisbehandlung hat sich die arsenige Säure als noch weniger wirksam erwiesen. Wie bereits oben ausgeführt wurde, war hier das Arsen als Liquor Fowleri oder Liquor Donovanii als Kombinationsmittel neben dem Quecksilber schon seit Jahrhunderten bei inveterierter Syphilis in Gebrauch. Beim syphilitischen Affen ist aber, wie *A. Neisser*⁵⁾ hervorhebt, nur ein sehr langsames Zurückgehen der Primäraffekte unter der Wirkung anorganischer Arsenikalien, speziell der arsenigen Säure (unter anderem auch Arsenlösung nach *Löffler und Rühs*) festzustellen. Selbst wenn die Affen bisweilen zwei bis drei Wochen in Behandlung waren, waren oft noch die knotigen, derben Infiltrate auf das Deutlichste erkennbar. Soweit daher eine gewisse therapeutische Wirkung der anorganischen Arsenverbindungen bei der menschlichen Syphilis festzustellen ist [*O. Rosenthal*^{1) 2)}, *Bettmann, Wilson*], beruht sie offenbar im wesentlichen auf einer Besserung des Allgemeinbefindens durch die roborierende Wirkung der Arsenikalien und nicht auf einer direkten Beeinflussung der Krankheitsursache.

Im Anschluß an die immerhin bedeutungsvollen Untersuchungen von *Laveran* und *Mesnil*¹⁾ über die Wirkung der arsenigen Säure bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der Maus begann *Ehrlich* in systematischer Weise die experimentelle Therapie der durch Protozoen hervorgerufenen Krankheiten mit Hilfe von chemischen Substanzen in Angriff zu nehmen. Es ist nach den früheren Ausführungen leicht verständlich, daß er sich zu diesem Zwecke zunächst den Farbstoffen zuwandte, von denen er durch seine Untersuchungen wußte, daß sie teilweise nicht nur färbende, sondern auch parasiticide Eigenschaften besitzen. Schon im Jahre 1891 hatte er im Verlauf seiner Farbstoffuntersuchungen feststellen können, daß sich das Methylennblau zur färberischen Darstellung der Malariaplasmodien besonders gut eignete. Diese Beobachtung führte ihn damals dazu, diesen Farbstoff bei Malaria-patienten therapeutisch zu erproben, und in der Tat gelang es auch, bei einigen Fällen von Malaria tertiana eine vollständige Heilung zu erzielen (*Guttmann* und *Ehrlich*). Jedoch erkannte *Ehrlich* schon zu jener Zeit, daß ohne Tierversuche eine rationelle Chemotherapie nicht möglich ist. Nachdem aber nunmehr die Übertragung tierpathogener Trypanosomen auf kleine Versuchstiere und eine, wenn auch vorläufig geringe Beeinflussung dieser Parasiten durch chemische Stoffe in vivo gelungen war, war für *Ehrlich* die gewünschte Gelegenheit gekommen, seine Ideen über Verteilung und Wirkung chemischer Substanzen im infizierten Tierkörper auf ihre praktische Verwertbarkeit zu prüfen.

Im Jahre 1904 konnte *Ehrlich* zusammen mit *Shiga* zeigen, daß gewisse Farbstoffe der Benzopurpurinreihe bei der Malaria-Infektion (*Trypanosoma equinum*) der weißen Maus eine ausgesprochene präventive und therapeutische Wirksamkeit besitzen. Als besonders wirksam erwies sich das Trypanrot, das durch Kupplung von 2 Molekülen β -naphthylamindisulfosaurem Natrium mit 1 Molekül tetrazotierter Benzidinmonosulfosäure gewonnen wird. Von diesem Farbstoff genügten noch

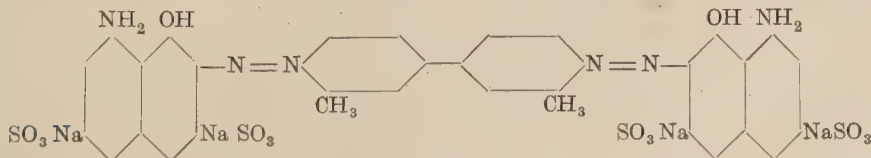


0.3 cm³ einer 1%igen Lösung (Dos. tox. zirka 1 cm³, Dos. bene tolerata 0.5 cm³ pro 20 g Maus, subcutan) selbst noch am dritten Tage nach der Infektion, also bei sehr reichlichem Parasitengehalt des Blutes und einen Tag vor dem Tode der unbehandelten Kontrolltiere, um ein rasches und dauerndes Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute der infizierten Tiere herbeizuführen; nach der Injektion von 0.2 cm³ kam es nach vorübergehendem Verschwinden der Parasiten meistens zu Rezidiven. Auch bei stomachaler Darreichung in Cakesform zeigte sich die schützende und heilende Wirkung des Farbstoffes gegenüber der *Trypanosoma equinum*-Infektion der weißen Maus. Dagegen gelang bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden, die mit denselben Parasiten geimpft

worden waren, keine rezidivfreie Heilung. Bei naganainfizierten Mäusen (*Trypanosoma brucei*) war ebenfalls kein Dauererfolg zu erzielen. Da der Farbstoff in vitro die Mal de Caderas-Trypanosomen selbst in 0·5%iger Lösung und bei zweistündiger Einwirkungszeit nicht abtötete und da seine Schutzwirkung im Mäuseversuch nur bis zum zweiten Tage nach der prophylaktischen Injektion festzustellen war, nahmen *Ehrlich* und *Shiga* an, daß die Trypanrotwirkung darauf beruht, daß unter dem Einfluß des frei im Blute kreisenden, d. h. noch nicht an die Gewebe fixierten Farbstoffes die Trypanosomen zum Teil geschädigt werden, sich nicht vermehren, sondern absterben und bei ihrem Zerfall im Tierkörper Immunitätsreaktionen auslösen, die zur vermehrten Bildung von Antikörpern und dadurch zur Abtötung der Krankheitserreger führen. Sie glaubten dies dadurch bewiesen zu haben, daß bei den durch Trypanrot geheilten Tieren eine Reinfektion innerhalb der ersten 20 Tage überhaupt nicht und dann zunächst (nach 21 bis 35 Tagen) nur verzögert anging [siehe auch *Franke*¹⁾ ²⁾].

Diese grundlegende Feststellung der Heilwirkung des Trypanrots wurde durch *Laveran*¹⁾ an Mäusen und Ratten, die mit *Trypanosoma cazalbou* oder mit *Trypanosoma evansi* (Surraerkrankung der Pferde) geimpft waren, und von *Halberstädter*¹⁾ an dourineinfizierten (*Trypanosoma equiperdum*) Mäusen bestätigt. Dagegen gelang es bei anderen Trypanosomenkrankheiten mit Trypanrot allein nicht, Dauerheilungen zu erzielen. *Laveran*²⁾ ³⁾ ⁴⁾ zeigte jedoch, daß durch Kombination mit arseniger Säure die trypanocide Wirksamkeit des Trypanrots erheblich gesteigert werden kann. Er konnte durch mehrmalige alternierende Injektionen dieser beiden Substanzen, von denen jede für sich nur eine Lebensverlängerung auslöste, auch bei Ratten, Hunden und Affen, die mit *Trypanosoma gambiense*, dem Erreger der tropischen Schlafkrankheit, experimentell infiziert waren, Heilerfolge erzielen. Dagegen gelang bei ebenso infizierten Meerschweinchen die Dauersterilisierung des Blutes nicht. *Brumpt* und *Wurtz* hatten bei Affen, *de Magalhães*²⁾ bei Ratten, die mit *Trypanosoma gambiense* infiziert waren, allerdings keine Dauerresultate. Andererseits konnte *Laveran*⁴⁾ aber bei Hunden, die an experimenteller Dourine erkrankt waren und *Franke*¹⁾ ²⁾ bei caderasinfizierten Kaninchen und Affen mit diesem Behandlungsverfahren ein dauerndes Verschwinden der Trypanosomen bewirken.

Die Versuche *Ehrlichs* über die therapeutische Wirksamkeit des Trypanrots wurden auch durch zahlreiche andere Autoren, vor allem *Thomas*²⁾, *Wendelstadt*²⁾, *Nicolle* und *Mesnil*¹⁾ ²⁾, *Wenyon*, *Yakimoff*²⁾, *Tsuzuki*¹⁾ u. a. bestätigt und erweitert

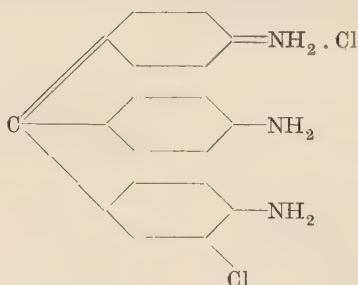


Trypanblau

Nicolle und *Mesnil*¹⁾ ²⁾ [siehe auch *Mesnil* und *Nicolle*¹⁾ ²⁾ sowie *M. Nicolle*¹⁾] haben eine weitere sehr große Zahl von Benzidinfarbstoffen geprüft. Unter diesen fanden sie blaue und violette Farbstoffe, die sich von der 1,8-Amidonaphthol-3,6-Disulfosäure ableiten, vor allem das Trypanblau, das bei den meisten experimentellen

Trypanosomeninfektionen dem Trypanrot überlegen war und außerdem, wie zuerst *Nuttall*^{1) 2)}, [siehe auch *Nuttall* und *Graham-Smith* sowie *Nuttall* und *Hadwen*¹⁾ bis ³⁾], dann verschiedene andere Autoren [*Jowett*, *Stockman*, *Bumann*, *Moussu*^{1) 2)}, *Theiler*^{1) 2)}, *K. F. Meyer*, *Guy*] feststellten, eine starke spezifische Wirkung bei Piroplasmosen (besonders Hundepiroplasmos und Babesiosis der Rinder) besitzt. Bei der chronischen Malaria des Menschen erwiesen sich jedoch die Benzidinfarbstoffe als wirkungslos (*Kalberlah* und *Schlossberger*). Auch bei der menschlichen Schlafkrankheit sowie bei den Trypanosomeninfektionen der Haustiere (Dourine usw.) besitzen diese Farbstoffe gar keine oder nur eine geringe Wirksamkeit [*Watson*, *Broden*³⁾]. Bei der experimentellen Recurrensinfektion war bei präventiver Anwendung eine gewisse Verzögerung, gelegentlich auch eine Verhinderung der Infektion festzustellen [*Vassal*¹⁾, *Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*³⁾], dagegen fehlte jede therapeutische Wirkung bei der experimentellen Syphilis der Affen [*Neisser*⁵⁾].

Wendelstadt^{1) 2) 3)} (siehe auch *Wendelstadt* und *Fellmer*) konnte weiterhin den Nachweis erbringen, daß auch manche Triphenylmethanfarbstoffe, besonders Malachitgrün und Brillantgrün bei der experimentellen Nagana der Ratten eine gewisse therapeutische Wirkung ausüben [siehe auch *Franke*^{1) 2)}, *de Magalhães*³⁾]. *Weber* und *Krause* (siehe auch *Weber*, *Brieger*, *Krause*) sowie *Ehrlich*³⁾ haben ferner im Fuchsin bzw. Parafuchsin trypanocide Substanzen dieser Farbstoffreihe festgestellt. Durch subcutane Injektionen des durch Chlorieren des Parafuchsins gewonnenen Tryparosans gelang es, naganakranke Mäuse



Tryparosan (Triamidoorthochlortriphenylmethan = Orthochlorpararosanolin)

dauernd zu heilen; auch bei der Verfütterung in Cakesform erwies sich das Mittel als wirksam [*Roehl*¹⁾]. Bei der experimentellen Syphilis waren aber diese Farbstoffe wirkungslos [*Neisser*⁵⁾], dagegen leistete Tryparosan bei der Schlafkrankheit des Menschen als Kombinationsmittel gute Dienste [*Broden* und *Rodhain*⁵⁾, *Mouchet* und *Dubois*²⁾].

Anschließend an diese Untersuchungen wurden durch zahlreiche Autoren noch weitere Farbstoffgruppen (Safranin, Oxazin, Pyronin, Akridin, Thiazin- usw. Verbindungen) auf ihre Wirkung bei Protozoen-, speziell Trypanosomeninfektionen geprüft und zum Teil als wirksam erkannt. Es sei hier auf das neue Trypanosomenheilmittel „Bayer 205“ hingewiesen, das den Farbstoffen nahesteht.

Wenn auch die früheren Versuche mit Farbstoffen kein praktisch brauchbares Ergebnis zeitigen konnten, so haben sie doch nicht nur eine rein historische, sondern auch eine große theoretische Bedeutung, da durch das experimentelle Studium dieser Substanzen und

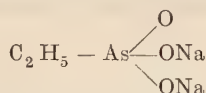
ihrer Wirkungsweise im infizierten Tierkörper die eigentlichen Grundlagen der modernen Chemotherapie geschaffen wurden. Es ist das Verdienst von *Paul Ehrlich*, zum erstenmal den Nachweis erbracht zu haben, daß durch eine einzige Injektion von Chemikalien (Trypanrot, siehe *Ehrlich* und *Shiga*) die Heilung von parasitären Erkrankungen erzielt werden kann, daß es also überhaupt möglich ist, Substanzen synthetisch herzustellen, bei denen das Verhältnis von Organotropie und Parasitotropie (chemotherapeutischer Index) ein derartiges ist, daß eine Abtötung der Krankheitserreger ohne stärkere Schädigung des befallenen Organismus durchgeführt werden kann. Weiterhin hat *Ehrlich* durch seine und seiner Mitarbeiter Arbeiten über die Arzneifestigkeit der Trypanosomen, die hauptsächlich mit Farbstoffen ausgeführt wurden, zeigen können, daß eine auf chemischer Verankerung von Substanzen an wahlverwandte Zellteile beruhende, daher direkte Beeinflussung der krankmachenden Mikroorganismen im infizierten Organismus durch chemische Mittel möglich ist. Dadurch hat er die Grundlage für eine rationellsynthetische Darstellung ätiotroper Heilstoffe geschaffen.

IV. Einführung der organischen Arsenverbindungen in die Chemotherapie der Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen. Atoxyl.

Gegenüber den bereits erwähnten therapeutischen Versuchen bei Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen mit anorganischen Arsenverbindungen bedeutete es einen wesentlichen Fortschritt, als man die organischen Derivate des Arsens in die Therapie der durch Protozoen hervorgerufenen Infektionskrankheiten des Menschen und der Säugetiere einführte. Der leitende Gedanke dabei war einmal die auf Grund klinischer und auch experimenteller Erfahrungen gewonnene Überzeugung, daß das Arsen, z. B. in Form der arsenigen Säure, bei diesen Erkrankungen tatsächlich eine, wenn auch zur sicheren Heilung nicht immer ausreichende Wirksamkeit gegenüber der Krankheitsursache besitzt, d. h. daß es hier nicht nur als Roborans oder Stimulans eine rein symptomatische, sondern vor allen Dingen eine wenn auch schwache ätiologische, die Parasiten schädigende, die natürlichen Abwehrkräfte und die Antikörperbildung steigernde Wirkung ausübt. Da nun aber die anorganischen Arsenverbindungen infolge ihrer erheblichen Giftigkeit nur die Anwendung kleinster, für eine Heilung der infektiösen Prozesse offenbar nicht ausreichender Dosen gestattete, lag es andererseits nahe, die organischen Arsenderivate zu therapeutischen Zwecken heranzuziehen, da deren Toxizität, wie bereits *Bunsen* und *Kürschner* (siehe bei *Bunsen*) für die Kakodylsäure experimentell nachgewiesen hatten, auf den Arsengehalt berechnet, im Vergleich mit den anorganischen Arsenverbindungen recht gering war. Man nahm dabei an, daß die in organischer Form dem Organismus einverleibten großen Arsenmengen durch die Wirkung der Körpersäfte abgespalten werden, daß es

also zu einer Wirkung des Arsens in statu nascendi und dadurch zu einem gesteigerten Desinfektionseffekte komme.

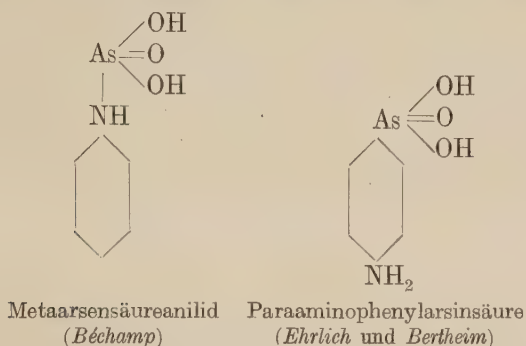
Es ist zweifellos das Verdienst von *Gautier*^{1) 2) 3) 4)} (1900) als erster auf diese Möglichkeit hingewiesen und das Natrium cacodylicum $[(\text{CH}_3)_2 \text{As OO Na}]$ als Antimalaricum und auch als Antisyphiliticum empfohlen zu haben. Er sowohl als insbesondere *Brocq*, *Civatte* und *Fraisse* u. a., vor allem französische und italienische Autoren (*Endlitz*, *Gastou*, *Maranaldi*) geben an, daß sie insbesondere bei quecksilberresistenten Syphilisfällen mit Cacodylaten, speziell auch mit dem dem Natrium cacodylicum (Natriumdimethylarsenit) nahestehenden Natriumsalz der Methylarsinsäure, dem Arrhenal (Monomethylidnatriumarsenit, Methylarsenate disodique) zum Teil in Kombination mit anderen Antisyphilitica gute therapeutische Erfolge erzielt haben. Weiterhin berichteten *Archangelsky* und *Novikoff* [zitiert nach *Laveran* und *Mesnil*²⁾] sowie *Marchal*^{1) 2)} über befriedigende Heilresultate, die sie bei der Behandlung der Dourine mit cacodylsaurem Natrium beobachteten. Bei der Schlafkrankheit des Menschen hatten jedoch *Manson* und *Daniels* keine Erfolge, dagegen soll nach *Alessandrini* das Natr. cacodylicum bei Rinder-, Pferde- und Schafpiroplasmose angeblich eine starke therapeutische Wirkung besitzen. Während noch in neuerer Zeit einige Autoren in dem Natrium cacodylicum (*Massaglia*, *Murphy*, *Caffrey*, *Crigler*, *Long*, *Poirier*), dem Arrhenal (*Poirier*, *O. Schneider*), dem unter dem Namen Monarson im Handel befindlichen Monoäthylidnatriumarsenit (*Wright*, *Kennell* und *Hussey*) oder anderen Kakodylderivaten, z. B. dem kakodylsauren Chinin



Monoäthylidnatriumarsenit (Monarson)

[in Kombination mit Sublimat, *Castellani*¹⁾] elektiv auf die Syphiliserreger, Recurrensspirochäten und Trypanosomen stark wirksame Heilmittel erblicken, steht heute allerdings die Mehrzahl der Autoren auf Grund klinischer und experimenteller Erfahrung auf dem Standpunkt, daß diese aliphatischen Arsenikalien zwar eine klinische Besserung der Krankheitsprozesse in der Art wie das Jodkalium durch Begünstigung der Exsudatresorption bewirken können, daß ihnen jedoch ebenso wie den anorganischen Arsenikalien nur eine geringe, wesentlich entwicklungshemmende oder schädigende Wirkung auf die Krankheitsursache selbst (Spirochäten und Trypanosomen) zukommt [*Mesnil* und *Nicollé*¹⁾, *Hallopeau* (siehe bei *Salmon*¹⁾), *Scherber*²⁾, *Salmon*¹⁾, *Plimmer* und *Thomson*¹⁾, *Uhlenhuth* und *Woithe*, *Moore*, *Nierenstein* und *Todd*⁶⁾, *Alston*, *Nichols*^{4) 6)}, *Neisser*⁵⁾, *Castelli*²⁾, *Cole*, *Voegtlin* und *Smith*^{2) 4)}, *Ritz*³⁾]. Nach *Heffter* beruht die therapeutische Wirksamkeit der Kakodylsäure ebenso wie auch ihre relative Giftigkeit darauf, daß im Organismus ein kleiner Teil der Substanz zu arseniger Säure und Arsensäure oxydiert wird [siehe auch *Bloemendal*, *Nierenstein*⁸⁾]. Da aber der größere Teil der in den Körper parenteral eingeführten Kakodylsäure unverändert, und zwar in der Hauptsache durch die Nieren [*Mathieu*²⁾] ausgeschieden wird, ohne daß er irgendeine pharmakodynamische oder toxische Wirkung entfaltet, ist es verständlich, daß die therapeutischen Erfolge, die man von der mittels der Kakodylmedikation möglichen großen Arsenzufuhr erhoffte, nicht den gehegten Erwartungen entsprachen. [Hinsichtlich der pharmakologischen und trypanociden Wirksamkeit des allylarsinsäuren Natriums vgl. *Katzeneibogen*, *Ritz*³⁾].

Von besonderer Bedeutung für die Weiterentwicklung der Chemotherapie der Infektionskrankheiten, speziell der Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen war die Einführung aromatischer Arsenverbindungen und zwar zunächst des **Atoxyls** (engl.: *Soamin*, *Arsamin*, franz.: *Anilarsinate de soude*) in den Arzneimittelschatz. Diese schon im Jahre 1863 von *Béchamp* durch Erhitzen von Anilin und arsensaurem Natrium erhaltene Substanz, das Mononatriumsalz der Paraaminophenylarsinsäure, deren Konstitution erst *Ehrlich* und *Bertheim*^{1) 2) 3)} [siehe auch *Moore*, *Nierenstein* und *Todd*³⁾ sowie *Nierenstein*³⁾] endgültig klärten, wurde von ihrem Entdecker fälschlicherweise für ein leicht in seine Komponenten spaltbares, chemisch indifferentes Metaarsensäureanilid gehalten. Diese Annahme ließ



vom theoretischen Standpunkt aus nicht viel Aussicht auf Erfolge bestehen, weil durch die Besetzung mit dem Säureradikal einerseits die Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe ganz oder teilweise aufgehoben sein mußte und andererseits ein leichtes Abspringen der gleichen Gruppe unter dem Einfluß chemischer Maßnahmen zu erwarten stand. Wohl aus diesem Grunde blieb das Atoxyl, das, wie *Ehrlich* später hauptsächlich auf Grund biologischer Erwägungen und Untersuchungen zeigte, in Wirklichkeit kein Anilid, sondern ein Anilin mit dem Arsenrest am Kern und daher ein sehr beständiges und dabei äußerst reaktionsfähiges Arsenderivat darstellt, lange Zeit vergessen.

Erst im Jahre 1902 wurde es durch *F. Blumenthal*¹⁾ auf seine pharmakologische Wirkung am Kaninchen, Hunde und Menschen untersucht [vgl. auch *Cianni*, *Croner* und *Seligmann*^{1) 2)}, *Igersheimer*^{1) 2) 3) 4)}, *Igersheimer* und *Itami*, *Köster*, *Onaka*, *Valenti*, *Santesson*¹⁾, *Meneghetti*, *Grabfield* u. a.] und da es, auf den Arsengehalt berechnet, nur eine geringe Giftigkeit (im Kaninchenversuch 40mal weniger giftig als *Solutio arsenicalis Fowleri*) besaß, also die Anwendung erheblicher Arsenmengen gestattete, bei inneren Krankheiten an Stelle der arsenigen Säure empfohlen. *Schild*^{1) 2)} sowie *Lassar*¹⁾ haben das Präparat in die dermatologische Therapie eingeführt und bei einer Reihe von Hautaffektionen gute Erfolge erzielen können. Im Anschluß an diese Feststellungen wurde das Atoxyl bei den verschiedensten Erkrankungen erprobt, doch blieb seine Anwendung zunächst auf Hautaffektionen und als Roborans bei inneren Krankheiten beschränkt [siehe bei *Bochynski* sowie *Blumenthal*⁹⁾].

Zwei Jahre später jedoch, im Jahre 1904, konnte *H. W. Thomas*¹⁾²⁾ in Liverpool, zum Teil in Gemeinschaft mit *Breinl*, durch ausgedehnte Tierexperimente an mit Trypanosomen (*Trypanosoma evansi*, *brucei* und *gambiense*) infizierten Versuchstieren (Affen, Hunden, Ratten, Mäusen und Kaninchen) zeigen, daß das Atoxyl im infizierten Tierkörper eine starke Wirkung auf die zur Klasse der Trypanosomen gehörigen Krankheitserreger besitzt. In den meisten Versuchen konnte er eine Heilung oder wenigstens eine Verzögerung des Infektionsverlaufes feststellen. Durch zahlreiche andere Autoren [*Nicollé* und *Mesnil*¹⁾²⁾] [siehe auch *Mesnil* und *Nicollé*¹⁾²⁾], *Mesnil*, *Nicollé* und *Aubert*, *Mesnil* und *Brimont*²⁾⁴⁾, *Moore*, *Nierenstein* und *Todd*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ [siehe auch *Nierenstein*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾], *Löffler* und *Rühs*, *Löffler*, *Rühs* und *Walter*, *Uhlenhuth*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe* (siehe auch *Uhlenhuth* und *Woithe*), *Uhlenhuth*, *Gross* und *Bickel*, *Laveran* und *Thiroux*²⁾³⁾⁴⁾, *Ehrlich*³⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ und seine Mitarbeiter [siehe besonders *Browning*¹⁾²⁾], *Roehl*²⁾⁴⁾, *Yakimoff*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾, *Weber*, *Weber* und *Fuerstenberg*, *Plimmer* und *Thomson*¹⁾, *Wenyon*, *Boyce*, *Boyce* und *Breinl*, *Wendelstadt*³⁾, *Tobey*, *Levaditi*¹⁾²⁾³⁾, *Levaditi* und *Yamanouchi*²⁾³⁾ [siehe auch *Yamanouchi*¹⁾²⁾], *Levaditi*, *Brimont* und *Yamanouchi*, *Ottolenghi*¹⁾²⁾³⁾, *M. Beck*¹⁾²⁾, *Terry*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾, *Rothermundt* und *Dale*²⁾, *da Costa*, *Lafont* und *Dupont*⁴⁾, *Voegtlin* und *Smith*²⁾⁴⁾⁵⁾, *Steffan* u. v. a.], die sich weiterhin um die experimentelle Erprobung des Atoxyls bei Trypanosomeninfektionen verdient gemacht haben, konnten diese Beobachtungen bestätigt und die Behauptung von *Thomas*¹⁾²⁾, daß das Atoxyl hinsichtlich seiner trypanociden Fähigkeit allen bis dahin erprobten Arsenverbindungen und Farbstoffen überlegen sei, weiter erhärtet werden.

Wenn auch im Tierversuch besonders bei vorgeschrittener Trypanosomeninfektion mit Atoxyl allein keine Dauerheilungen zu erzielen waren, so besaß das Mittel doch eine Reihe von Vorteilen. Abgesehen von der Reizlosigkeit, die das Atoxyl zu einem für subcutane und intravenöse Injektionen geeigneten Präparat macht, zeigte sich besonders, daß schon recht geringe, von der erträglichen Höchstmenge erheblich entfernte Dosen der Substanz genügten, um die Trypanosomen, wenn auch nur vorübergehend, aus dem Blute zum Verschwinden zu bringen und daß bei den verhältnismäßig spät einsetzenden Rezidiven durch gesteigerte Mengen des Medikamentes immer noch, wenigstens eine gewisse Zeit lang, dieselbe Wirkung erzielt werden konnte. Diesen Eigenschaften vor allem verdankte das Medikament seine ausgedehnte Anwendung bei der menschlichen Schlafkrankheit, die es seit den ersten therapeutischen Versuchen von *Kopke*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ namentlich durch die umfangreichen Versuche von *Rob. Koch*³⁾⁴⁾⁵⁾, der es in großem Umfange zur Heilung und Verhütung dieser Infektion anwandte, erfahren hat. Auch *Todd*, *Broden*¹⁾²⁾, *Broden* und *Rodhain*¹⁾⁴⁾⁸⁾, *Manson*, *Mouchet* und *Dubois*²⁾ u. a. empfehlen die Verwendung dieses Präparates zur Behandlung der Schlafkrankheit, bei der es auch heute noch in ausgedehntem Maße angewandt wird [Literatur siehe bei *Fourneau*¹⁾²⁾, *Landsberger*, *Broden* und *Rodhain*⁸⁾].

In Anbetracht der besonders von *Schaudinn* angenommenen nahen verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Trypanosomen und Spirochäten, hat *Uhlenhuth*, im Anschluß an seine Untersuchungen über die therapeutische und präventive Wirksamkeit des Atoxyls bei der experimentellen Dourine, in Gemeinschaft mit *Gross* und *Bickel* (siehe auch *Uhlenhuth* und *Gross*) das Mittel bei Spirochätenkrankheiten, und zwar zunächst bei der experimentellen Spirochätose der Hühner im Schutz- und Heilversuch mit Erfolg in Anwendung gebracht. Schon vorher hatten allerdings *Lassar*⁴⁾ beim syphilitischen Menschen und *Breinl* und *Kinghorn*^{1) 2)} beim Rückfallfieberkranken das Präparat mit negativem Resultat, zum Teil offenbar wegen zu geringer Dosierung, versucht. Die Untersuchungen *Uhlenhuths* zeigten, daß es in der Tat gelingt, die in ungeheuren Mengen im Blute kranker Hühner vorhandenen Spirochäten durch Atoxylmengen, die erheblich geringer sind als die toxische Dose, abzutöten und die schnelle Heilung der manchmal tödlich verlaufenden Krankheit herbeizuführen. Auch konnten Hühner, die mit Spirochäten infiziert worden waren und sogleich darnach in Behandlung mit Atoxyl genommen wurden, vor dem Ausbruch der Erkrankung geschützt werden. Diese therapeutischen Wirkungen des Atoxyls bei der Hühner- und auch bei der Gänsepirochätose wurden später durch *Levaditi* und *Mc Intosh*, *Dschunkowski* und *Luhs*, *Peschié*, *Ehrlich* und *Hata*, *Rothermundt* und *Dale*²⁾, *Aoki* u. a. bestätigt.

Was die therapeutische Wirksamkeit des Atoxyls beim Rückfallfieber anlangt, so hatten *Breinl* und *Kinghorn*^{1) 2)}, *Glaubermann*, *Rabinowitsch*, *Werner*²⁾, *Paucot* u. a. bei dem unter natürlichen Bedingungen infizierten Menschen keine starke Heilwirkung, namentlich kein rasches Verschwinden der Spirochäten feststellen können. Auch im Tierversuch mit recurrensinfizierten Mäusen oder Ratten versagte Atoxyl [*Uhlenhuth*, *Gross* und *Bickel*, *Vassal*¹⁾].

Dagegen erwies sich das Atoxyl bei der menschlichen Syphilis entgegen den früheren Feststellungen *Lassars*⁴⁾ als einigermaßen wirksam. Die ersten Publikationen über erfolgreiche therapeutische Atoxylanwendung bei Lues stammen von *Salmon*¹⁾, der bei frischen und älteren Luesfällen bereits nach einer einzigen intramuskulären Einspritzung von 0·5 g Atoxyl eine starke Beeinflussung, nach vier innerhalb von zehn Tagen gegebenen Injektionen à 0·5 bis 1·0 g vielfach eine Abheilung der Krankheitsprodukte feststellen konnte. Diese wichtigen Beobachtungen *Salmons*¹⁾ über die Wirksamkeit des Atoxyls bei der menschlichen Syphilis wurden in der Folgezeit durch zahlreiche Kliniker, vor allem *Lassar*⁴⁾, *Hallopeau*¹⁾ bis ⁷⁾, *E. Lesser*, *E. Hoffmann* (siehe bei *Uhlenhuth*, *Hoffmann* und *Roscher*), vor allem aber durch die etwa gleichzeitig mit den *Salmonschen* Versuchen ausgeführten tierexperimentellen Untersuchungen von *Uhlenhuth*, *Hoffmann* und *Roscher*, *Uhlenhuth*, *Hoffmann* und *Weidanz* [siehe auch *Uhlenhuth*^{1) 2) 4) 5)}, *Uhlenhuth* und *Weidanz*] einerseits, von *A. Neisser*^{2) 5)} andererseits an syphilitischen Affen und Kaninchen bestätigt und wissenschaftlich begründet. *Uhlenhuth* und seine Mitarbeiter

konnten zeigen, daß mit Atoxyl behandelte syphilitische Affen auf eine sieben Monate später erfolgte Reinfektion mit der Bildung eines typischen Primäraffektes antworteten, also klinisch geheilt waren. Auch bei präventiver, d. h. nach der Infektion, aber vor dem Auftreten der Krankheitserscheinungen einsetzender Anwendung erwies sich das Atoxyl als wirksam [siehe auch *Metschnikoff*, *Salmon*¹⁾, *Neisser*²⁾ ⁵⁾, *Levaditi* und *Yamanouchi*²⁾]. Speziell im Kaninchenversuch war das Atoxyl dem Quecksilber, das für diese Tiergattung allerdings besonders giftig ist, weit überlegen. *Neisser*²⁾ ⁵⁾ konnte durch Versuche an Affen die starke Wirksamkeit des Atoxyls sowohl bei der experimentellen Syphilis als auch bei der Framboesie feststellen.

Bei anderen Protozoenerkrankungen [Literatur siehe bei *Blumenthal*¹⁹⁾], vor allem bei Malaria [*Koch*³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾, *Vassal*²⁾, *Pratt-Johnson*, *Gilchrist*, *Kenneth* und *Hay-Michel*; weitere Literatur bei *Ziemann*¹⁾] sowie bei Piroplasmose [*Gonder*¹⁾, *Nuttal* und *Hadwen*¹⁾, *Calamida*, *Nicollé* und *Comte*¹⁾, *Goldschmidt*, *Yakimoff*⁷⁾ ^{*}) besitzt Atoxyl keine Heilwirkung. Bei Maul- und Klauenseuche soll es nach den Angaben von *Mayr* (daselbst weitere Literatur) und *Panisset* eine gewisse therapeutische Wirksamkeit entfalten. Nach *Lorscheid* soll das mit dem Atoxyl identische Arsenpräparat *Arsinosolvin* beim Tetanus der Pferde gut wirksam sein, eine Angabe, welche *Bierbaum*²⁾ experimentell nicht bestätigen konnte (weitere Literatur bei *Frei* und *Ackeret*).

Atoxyl kann subcutan, intramuskulär, intravenös, percutan (als Salbe, *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe*), intralumbal [*Kopke*³⁾, *Thiroux* und *d'Anfreville*¹⁾ ³⁾, vgl. auch *Laveran*⁵⁾, *C. H. Marshall*¹⁾ ²⁾ ³⁾, *Marshall* und *Vassallo*, *Eyre* und *Marshall*, *Yorke*] und auch per os gegeben werden. Bei peroraler Applikation kommt es jedoch leichter zu Vergiftungserscheinungen. *Ehrlich*³⁾ hat durch Verfütterung von Atoxylcakes (Methode siehe bei *Ehrlich*¹⁾) bei trypanosomeninfizierten Mäusen eine Lebensverlängerung bewirken können; bei der Syphilis [*Salmon*¹⁾] und der Schlafkrankheit des Menschen [*Broden* und *Rodhain*⁸⁾] hat sich indessen diese Anwendungsmethode nicht als brauchbar erwiesen. Die intralumbale Injektion des Atoxyls kommt nach Ansicht einiger Autoren besonders bei vorgeschrittenen Fällen von Schlafkrankheit in Betracht; im übrigen erfolgt die Applikation entweder intramuskulär oder subcutan [*Koch*³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾, *L. Martin* u. a.]. Nach den Untersuchungen von *de Magalhães*¹⁾ am schlafkranken Menschen passiert das Atoxyl die Meningen nicht, dagegen konnte *Nierenstein*²⁾ bei naganainfizierten und darnach mit Atoxyl behandelten Eseln Arsen in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisen. Nach *van Campenhou*t wechselt offenbar die Permeabilität der Meningen, wodurch diese verschiedenen Resultate zu erklären sind [vgl. *Kopke*³⁾, *L. Martin*].

Wie die therapeutischen Studien mit Atoxyl, vor allem die ausgedehnten und systematisch durchgeführten Heilversuche *Rob. Kocks*³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾ am schlafkranken Menschen in Afrika, aber auch die ausgedehnte Anwendung des Präparates bei Syphilis ergaben, ist jedoch das Atoxyl keineswegs so harmlos, wie ursprünglich von *Blumenthal*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁹⁾, *Salmon*¹⁾ u. a. angenommen wurde. Eine große Anzahl Autoren berichtete über mehr oder weniger schwere Vergiftungserscheinungen nach Atoxylmedikation. Schon nach sehr kleinen Atoxyl Dosen, ja sogar nach einer einzigen Einspritzung können sich Vergiftungssymptome ein-

*) *Levi della Vida* will allerdings Heilerfolge mit Atoxyl erzielt haben.

stellen (*Köster*). Alle Autoren stimmen darin überein, daß man das Auftreten der bedrohlichen Erscheinungen nicht berechnen kann. Das liegt, wie *Köster*, *Igersheimer* und *Itami* u. a. ausführen, teils in individuell verschiedener Toleranz gegenüber dem Atoxyl, teils in seiner kumulierenden Wirkung, teils aber auch daran, daß gelegentlich zersetzte Lösungen, die eine gesteigerte Toxizität besitzen, verwendet worden sind. Abgesehen von gelegentlich beobachteten toxischen Allgemeinerscheinungen leichteren und schwereren Grades (Kopfschmerz, Schwindel, Herzschwäche, Gehörstörungen, Durchfall, auch Nierenstörungen) [*Hallopeau*³⁾, *Uhlenhuth*, *Hoffmann* und *Roscher*, v. *Notthafft*¹⁾, *Blumenthal*²⁾ ³⁾, *Sticker*, *Igersheimer*²⁾ ⁴⁾, *Vassal*²⁾, *Köster*, daselbst weitere Literatur] hat es sich vor allem gezeigt, daß besonders beim Menschen, aber auch beim Tier die nervösen Elemente des Sehorgans in besonders hohem Grade und vor allem offenbar primär auf das eingeführte Atoxyl reagieren [*Igersheimer*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾], so daß es, wenn die Medikation nicht noch rechtzeitig abgebrochen wird, zu schwersten Störungen des Sehvermögens, unter Umständen zur vollständigen Amaurose kommt [*Bornemann*, v. *Krüdener*, *Fehr*, *Greef*, *E. Lesser*, *Kopke*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾ ⁶⁾, *Rob. Koch*³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾, *Hallopeau*³⁾, *Nonne*, *Birch-Hirschfeld* und *Köster*¹⁾ ²⁾, *Lefort*, *Steinebach*, *Broden* und *Rodhain*⁸⁾]. Zum Teil verlaufen diese Atoxylamblyopien mit negativem ophthalmoskopischem Befund (*Koch*, *Nonne*) und sind nur als einfache atrophische Degeneration des Opticus aufzufassen, zum Teil sind jedoch die Sehnervenveränderungen entzündlicher Natur (*Fehr*). Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von *Wendelstadt*³⁾ sowie vor allem von *Igersheimer*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾, *Birch Hirschfeld* und *Köster*¹⁾ ²⁾, *M. Beck*¹⁾, *Igersheimer* und *Verzár* an Kaninchen, Katzen, Hunden, Ratten und Hühnern sind bei intraokularer und subcutaner Atoxylanwendung Degenerationserscheinungen in den Ganglienzellen des Auges und im Opticus festzustellen; das Mittel vermag also sowohl bei direktem Kontakt als auch vom Blute aus die nervösen Elemente der Retina und die Nervenfasern des Sehnerven zum Untergang zu bringen. Aber auch im Gehirn und Rückenmark, vor allem im Thalamus opticus, ferner in mehreren peripheren Nerven (*Oculomotorius*, *Medianus*, *Ischiadicus*) waren degenerative Veränderungen festzustellen.

Da die therapeutischen Vorteile des Atoxyls wenigstens bei der Syphilisbehandlung keineswegs die mit seiner Anwendung verknüpften Gefahren rechtfertigen konnten, haben hier die meisten Kliniker sehr bald von der Medikation des Präparates Abstand genommen und sind damals zur ausschließlichen Quecksilberbehandlung zurückgekehrt. Nur bei der Therapie der Schlafkrankheit hat sich das Mittel — da bis vor kurzem kein brauchbarer Ersatz gefunden werden konnte — behaupten können.

Es wurde zwar klinisch und experimentell vielfach versucht, durch Kombination mit anderen trypanociden bzw. spirochätociden Substanzen, unter anderem arseniger Säure [*Löffler* und *Rühs*, *Löffler*, *Rühs* und *Walter*, *C. Schilling*¹⁾, *Harms*, *Weber* und *Fuerstenberg*], Arsentrisulfid [*Laveran* und *Thiroux*¹⁾ ²⁾ ³⁾, *L. Martin*, *C. Schilling*¹⁾, *Thiroux* und *Teppaz*¹⁾ ²⁾], Sublimat [*Moore*, *Nierenstein* und *Todd*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾ ⁶⁾, *Laveran* und *Thiroux*²⁾, *Boyce*, *Wurtz* und *Nattan-Larrier*, *Uhlenhuth*²⁾, *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe*, *Brein*], Quecksilbersuccinimid [*Plimmer* und *Thomson*¹⁾], Jod [*Plimmer* und *Thomson*¹⁾], Antimonpräparaten [*Laveran* und *Thiroux*⁴⁾, *Laveran*⁶⁾, *Thiroux*,

M. Beck¹⁾, Thiroux und Teppaz^{1) 2)}, van Saceghem u. a.; Literatur bei H. Schmidt)], Benzidinfarbstoffen [Thomas^{1) 2)}, Mesnil, Nicolle und Aubert, Weber, Ehrlich⁵⁾], Parafuchsin (Manson), Strychnin [van Campenhout, Thiroux und d'Anfreville^{1) 2) 3)}, siehe auch Laveran⁵⁾] eine Steigerung der Wirkung und derart eine Herabsetzung der Einzeldosen des Atoxyls und damit auch eine Verminderung der Intoxikationsgefahr erzielen zu können, doch haben diese Bemühungen zu keinem praktisch brauchbaren Resultat geführt.

Mameli und Ciuffo sowie vor allem Uhlenhuth und seine Mitarbeiter [Uhlenhuth und Manteufel^{1) 2)}, Uhlenhuth und Mulzer^{1) 2)}, siehe auch Blumenthal⁵⁾] fanden in dem atoxylsauren Quecksilber (Quecksilbersalz der Paraaminophenylarsinsäure) ein Präparat, das im Tierversuch (Trypanosomeninfektion, Recurrens und Syphilis) dem Atoxyl und dem Quecksilber allein überlegen war (siehe auch Hata in Ehrlich und Hata). Trotzdem die therapeutische Anwendung dieses Präparates beim syphilitischen Menschen offenbar nicht die Gefahren einer Atoxylintoxikation in sich schloß und sich im allgemeinen auch als wirksam erwies, hat es sich in Anbetracht des in der Zwischenzeit erfolgten Ausbaues der reinen Arsentherapie der Syphilis durch Ehrlich nicht einbürgern können. Auch das von Blumenthal⁵⁾ dargestellte Silberatoxyl (Silbersalz der Paraaminophenylarsinsäure), dessen trypanocide Eigenschaften im Tierversuch etwa denen des Atoxyls entsprechen, dessen Giftigkeit aber auffallend gering sein soll, hat keine weitere Verbreitung gefunden. Das von Beck¹⁾ geprüfte Kupferatoxyl war zwar wirksam, aber zu giftig; auch andere Metallverbindungen der Paraaminophenylarsinsäure (Ferro-, Ferri-, Mangan- und Aluminiumatoxyl) besaßen entweder eine zu geringe Wirksamkeit oder eine zu starke Toxizität.

Trotzdem also das A t o x y l wegen seiner Nebenwirkungen in klinischer Beziehung die ursprünglich gehegten Erwartungen nicht erfüllt hat, hat es doch in theoretischer Hinsicht eine große Bedeutung erlangt, weil es den Ausgangspunkt für die mit dem Namen Ehrlichs untrennbar verknüpfte Weiterentwicklung der Arsentherapie der Spirochätenkrankheiten speziell der Syphilis bildete. Neben der, wie bereits erwähnt, Ehrlich geglückten Aufklärung der chemischen Konstitution des Atoxyls waren es besonders die von ihm und zahlreichen anderen Autoren durchgeführten experimentell-therapeutischen und pharmakologischen Untersuchungen über die Wirkungsweise des Atoxyls, welche als Grundlage und Wegweiser bei den Versuchen zur Verbesserung des Atoxyls und zur Ausschaltung seiner toxischen Wirkungen dienten.

Von besonderer Wichtigkeit für das Verständnis des Wirkungsmechanismus des Atoxyls war die durch Mesnil und Nicolle¹⁾ erstmals festgestellte, durch Jacoby und Schütze allerdings bestrittene, jedoch durch Uhlenhuth⁴⁾ [S. 142; siehe auch Uhlenhuth und Woiße, Uhlenhuth, Gross und Bickel), Ehrlich⁶⁾, Breinl und Nierenstein²⁾, Levaditi^{1) 2) 3)}, Levaditi und Mc. Intosh, Neven, Beck²⁾, Rothermundt und Dale²⁾, Lafont und Dupont³⁾] bestätigte Tatsache, daß dem Atoxyl und seinen Derivaten, ähnlich wie den Benzidinfarbstoffen [Trypanrot und Trypanblau, siehe Ehrlich und Shiga, Mesnil und Nicolle¹⁾] außerhalb des Tierkörpers im Reagensglas kaum eine Wirkung auf Trypanosomen und Spirochäten zukommt und daß selbst in mehrprozentigen Lösungen die Parasiten längere Zeit hindurch ohne sichtbare Schädigung existieren können. Im Gegensatz hierzu werden bekanntlich

beim Mischen anderer trypanosomenfeindlicher Stoffe, z. B. gewisser Farbstoffe der Tryphenylmethanreihe, besonders aber der arsenigen Säure mit Trypanosomen diese Gebilde sofort abgetötet. Diese Divergenz zwischen Reagensglasversuch und dem Verhalten in vivo war nur durch die Annahme zu erklären, daß das Atoxyl nach seiner Einverleibung entweder eine Umwandlung unter der Wirkung der Körpersäfte erfährt oder daß es indirekt, d. h. durch Vermittlung der Abwehrkräfte des infizierten Organismus auf die in diesem enthaltenen Krankheitserreger einwirkt.

Gegen die von manchen Autoren vertretene Auffassung, daß im Körper von dem eingeführten Atoxyl das Arsen abgespalten wird und daß dieses Spaltprodukt in statu nascendi die parasiticide Wirkung bedingt [*Blumenthal* und *Jacoby*²⁾, *Breil* und *Nierenstein*^{1) 2) 4)}, *Nierenstein*^{2) 4) 5) 6) 7) 8)}], sprechen insbesondere die pharmakologischen Untersuchungen, die sich mit dem Schicksal des in den Organismus eingeführten Atoxyls und mit seiner Ausscheidung beschäftigten [*Schild*²⁾, *Carlson*, *Blumenthal*^{2) 3) 4)}, *Blumenthal* und *Jacoby*^{1) 2)}, *Blumenthal* und *Herrschmann*¹⁾, *Croner* und *Seligmann*^{1) 2)}, *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe* (siehe auch *Uhlenhuth* und *Woithe*), *Welander*, *Wedemann*, *Rabow* und *Strzyzowski*, *Lockemann*^{1) 2)}, *Lockemann* und *Paucke*, *Nierenstein*^{4) 5)}, *Igersheimer* und *Rothmann*, *Gabriel*, *Fischer* und *Hoppe*¹⁾, *Muto*, *Sieburg*, *Voegtlin* und *Thompson*, *Voegtlin*, *Dyer* und *Miller*]. Wenn dieselben auch keine vollkommene Übereinstimmung aufweisen, so läßt sich doch so viel mit aller Sicherheit sagen, daß nur ein geringer Prozentsatz der einverleibten Substanz den Körper in Form von freiem Arsen verläßt, daß vielmehr die Hauptmenge als komplexe Verbindung (Arsen am Benzolring verankert), d. h. entweder unverändert oder in eine nahestehende Verbindung umgewandelt [*Blumenthal* und *Herrschmann*¹⁾, *Nierenstein*^{4) 5)}, *Igersheimer* und *Rothmann*] durch Nieren und Darm ausgeschieden wird. Jedenfalls können also die geringen im Organismus freiwerdenden Arsenmengen die starke trypanocide Wirksamkeit des Atoxyls nicht erklären. Ein gewisser Teil des einverleibten Atoxyls wird offenbar im Körper zurückgehalten und in gewissen Organen, die je nach der Tierart verschieden sind (bei Katzen besonders im Auge und im Zentralnervensystem, bei Hunden in Niere und Leber) deponiert, wo es dann eine Umwandlung oder einen Abbau erfährt (*Wedemann*, *Igersheimer* und *Rothmann* u. a.). Soweit daher bei der Atoxylintoxikation für Arsenvergiftung charakteristische Erscheinungen auftraten, sind diese wohl auf allmählich in den inneren Organen aufgespeichertes und dort zerstörtes Atoxyl zurückzuführen. Dafür spricht, daß diese Symptome der Arsenintoxikation (Schleimhautkatarrhe: Conjunctivitis, Enteritis usw., trophische Störungen sowie retrobulbäre Neuritis) nur bei sehr chronischer Atoxylvergiftung beobachtet werden [*Igersheimer*³⁾].

Mit dieser Feststellung, daß nämlich der größte Teil des einverleibten Atoxyls als aromatische Arsenverbindung den Organismus wieder verläßt, stehen die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen in Übereinstimmung. Die elektiv schädigende Wirkung des Atoxyls auf gewisse Teile des Sehorgans sowie seine sonstigen pharmakodynamischen und toxischen Wirkungen, die es im Organismus entfaltet, sind mit der von *Blumenthal*¹⁾, *O. Rosenthal*^{1) 2)}, *Bettmann*, neuerdings auch von *Sieburg* vertretenen Anschauung, daß die pharmakologischen Eigenschaften

des Atoxyls ausschließlich durch die Arsenkomponente bedingt seien, also auf einer Abspaltung von freiem Arsen beruhen, nicht vereinbar. Wie nämlich *Igersheimer*^{2) 3)} hervorhebt, ist diese einfache Opticusatrophie nach Atoxylmedikation prognostisch sehr schlecht, die unter dem Bilde der retrobulbären Neuritis mit zentralem Scotom einhergehende Arsenamblyopie dagegen gutartiger Natur. Während Arsen bei Mensch und Tier schlaffe Lähmungen hervorruft und seine Wirkungssphäre mit größter Wahrscheinlichkeit in den peripheren Nerven liegt, rufen toxische Atoxyl Dosen bei manchen Tierarten krampfartige Bewegungen und sonstige Gehirnphänomene („Tanzmäuse“), beim Hunde nahezu keine Erscheinungen am Nervensystem bis kurz vor dem Tode hervor [*Ehrlich*⁶⁾, *Uhlenhuth* und *Woithe*, *Igersheimer*^{2) 3)}, *Beck*¹⁾, *Köster*, *Igersheimer* und *Verzár*]]. Als besonders charakteristisch für Atoxylwirkung hebt *Igersheimer*^{2) 3)} die Nierenschädigungen hervor, die nach großen Dosen beim Hunde, gelegentlich auch beim Kaninchen in Form von Blutungen an der Grenze zwischen Rinde und Mark auftreten [*Blumenthal*^{2) 3)}, *Sticker*, *Birch-Hirschfeld* und *Köster*^{1) 2)}, *Igersheimer* und *Itami*]]; im Gegensatz hierzu greifen anorganische Arsenikalien die renalen Gefäße nicht an. Von Wichtigkeit sind auch die vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen von *Igersheimer*³⁾, *Kionka*, *Joachimoglu* u. a. über die Wirkungen der drei- und fünfwertigen Arsenverbindungen auf den Organismus. So üben z. B. Atoxyl und Arsensäure, bei welchen beiden das Arsen in fünfwertiger Form vorhanden ist, keinen Einfluß auf den Blutdruck aus, während die arsenige Säure und in gleicher Weise auch das Paraaminophenylarsinoxid (siehe unten) — also Verbindungen mit dreiwertigem Arsen — den Blutdruck sehr stark herabsetzen.

Nach *Duret*, *Hallopeau*²⁾, *Kopke*³⁾, *Fourneau*^{3) 4)} und anderen französischen Autoren sollen die Nervenstörungen (Amaurose des Menschen, Tanzmäuse), die nach Atoxylanwendung gelegentlich beobachtet wurden, durch Verunreinigungen der verwendeten deutschen Präparate mit erheblichen Mengen von Natriumarsenit ($\text{Na}_3 \text{AsO}_3$) bedingt sein. Insbesondere nimmt *Fourneau*³⁾ auf Grund neuerer Arbeiten von *Jacobs* und *Heidelberger*^{1) 2)} und seiner eigenen Untersuchungen an, daß die von *Ehrlich* und *Hata* (siehe unten) zu ihren Tierversuchen benutzten Arsinsäuren nicht chemisch rein waren. Diese Annahme muß jedoch schon in Anbetracht der eben erwähnten pharmakologischen Unterschiede zwischen dem Atoxyl und den anorganischen Arsenverbindungen als nicht begründet zurückgewiesen werden (siehe auch S. 83 bei Oxyaminophenylarsinsäure). Weiter spricht gegen diese Auffassung der französischen Autoren auch die Feststellung von *Ehrlich*⁶⁾, *Igersheimer* und *Itami* sowie *Browning*^{1) 2)}, daß auch gewisse Salze anderer aromatischer Arsinsäuren, bei denen das Arsen in gleicher Weise wie beim Atoxyl am Benzolring sitzt, z. B. das phenylarsinsaure Natrium, die gleichen Vergiftungserscheinungen hervorrufen.

Aber auch die von anderen Autoren, z. B. *Lassar*¹⁾, *Bornemann*, *Fehr*, *Breuning* und anderen vertretene Anschauung, daß die Atoxylwirkung auf einem Zusammenwirken der Arsen- und der Anilinkomponente beruhe, ist nach den pharmakologischen Untersuchungen von *Moore*, *Nierenstein* und *Todd*¹⁾, *Sticker*, *Blumenthal* und *Herrschmann*¹⁾ (siehe auch *Blumenthal* und *Jacoby*²⁾ sowie *Igersheimer* und *Itami*, die zeigen konnten, daß die Atoxylvergiftung mit der Anilinintoxikation absolut keine Ähnlichkeit besitzt, nicht zutreffend. Die in der erträglichen Atoxyl Dose enthaltene Anilinnmenge würde zudem eine akute Anilinvergiftung (Anämie infolge Blutkörperchenzerfall und Hämolyse) hervorrufen.

Auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften des Atoxyls und seiner Ausscheidungsverhältnisse haben die meisten Autoren [Moore, Nierenstein und Todd³⁾, Plimmer und Thomson¹⁾, Ehrlich⁶⁾, Mesnil und Brimont⁴⁾, Uhlenhuth und Woithe] übereinstimmend schon frühzeitig den Standpunkt vertreten, daß sowohl die trypanociden und spirochätociden Eigenschaften des Atoxyls, als auch seine toxischen Wirkungen als Effekt des ungespaltenen Moleküls, d. h. des am Benzolring verankerten Arsens aufzufassen sind. Das Arsen erfährt also durch seine Einführung in den aromatischen Atomkomplex speziell hinsichtlich seiner Verteilung im Organismus eine Veränderung. Diese modifizierten distributiven Verhältnisse bedingen einerseits die geschilderten, vom Bilde der durch ionisiertes Arsen bewirkten Intoxikation erheblich abweichenden Vergiftungserscheinungen, andererseits aber auch die im Vergleich zur arsenigen Säure wesentlich gesteigerte Wirksamkeit des Atoxyls auf Trypanosomen. Diese Tatsache wird unter anderem sehr schön durch die Einführung einer zweiten Aminogruppe in das Atoxylmolekül (Bertheim¹⁾) bestätigt; die derart erhaltene Substanz, die 3.4-Diaminophenylarsinsäure besitzt zwar eine erheblich stärkere Wirkung auf Trypanosomen, gleichzeitig aber auch eine wesentlich erhöhte Neurotropie. Die paraständige, vielleicht für die Neurotropie verantwortliche Aminogruppe des Atoxyls wird in ihrer neurotrophen Wirkung hierbei offenbar durch die in Metastellung befindliche NH_2 -Gruppe verstärkt.

Hinsichtlich des Mechanismus der Atoxylwirkung gingen jedoch die Ansichten der verschiedenen Forscher wesentlich auseinander. Uhlenhuth, Hübener und Woithe (siehe auch Uhlenhuth und Woithe, Uhlenhuth⁴⁾), die von der Annahme ausgingen, daß das Atoxyl vom Körper im wesentlichen unverändert ausgeschieden wird, nehmen an, daß das Atoxyl die Körperzellen stimuliere und die Bildung von Zellerivaten, Immunkörpern u. dgl. bedinge, die dann ihrerseits die Parasiten schädigen und zur Abtötung bringen. Schon Thomas¹⁾²⁾ sowie Thomas und Breinl konnten im Tierversuch bei vorsichtig durchgeführter Atoxylbehandlung eine Zunahme der Leukocyten und Erscheinungen von Phagocytose konstatieren. Auch Uhlenhuth, Hübener und Woithe sowie Uhlenhuth, Gross und Bickel stellten fest, daß gleichzeitig mit dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blute eine stark ausgesprochene Leukocytenvermehrung zu beobachten ist, und brachten diese beiden Erscheinungen in causalen Zusammenhang. Ferner konnten Yakimoff⁴⁾, Sticker, Yamanouchi¹⁾²⁾ sowie Beck²⁾ im Anschluß an Atoxylinjektionen in therapeutischer Dose eine mehr oder weniger intensive Leukocytose nachweisen. Andere Autoren fanden im Gegensatz hierzu jedoch nach Atoxyleinspritzungen keine wesentlichen Veränderungen des Blutbildes [Jacoby und Schütze, Schwaer, Vassal²⁾, Igersheimer³⁾, Igersheimer und Itami]. Aggazzi sowie Lippmann¹⁾²⁾ konnten im Tierversuch eine Steigerung der Antikörperbildung unter der Wirkung des Atoxyls nachweisen, was allerdings von So sowie Ciuca in Abrede gestellt wurde. Wenn auch diese zwar nicht einheitlichen Resultate im allgemeinen wohl für eine gewisse, die Abwehrmaßnahmen des Organismus fördernde Einwirkung des Atoxyls auf den infizierten Organismus sprechen, so kann doch in Anbetracht der Inkonstanz

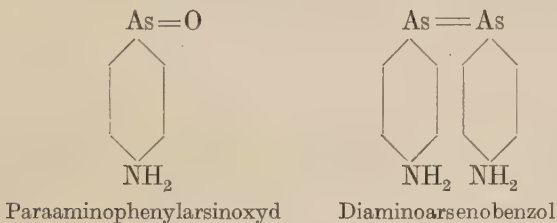
dieser Wirkung die regelmäßig feststellbare starke trypanocide Wirksamkeit des Präparates nicht ausreichend erklärt werden. Abgesehen von den weiter unten noch zu besprechenden Versuchsergebnissen spricht vor allem der Umstand, daß der Höhepunkt der Leukocytose meist bedeutend früher als das Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute eintritt, gegen die Phagocytosetheorie [*Yakimoff*⁴⁾], zudem konnten schon *Thomas* und *Breinl* sowie *Plimmer* und *Thomson*¹⁾ zeigen, daß die verschiedensten leukocytosebefördernden Mittel ohne jeden Heileffekt bei der experimentellen Trypanosomeninfektion sind und endlich stellten *Jacoby* und *Schütze*, *Levaditi* und *Yamanouchi*³⁾ sowie *Beck*²⁾ fest, daß selbst abgetötete Trypanosomen von Leukocyten in der Regel nicht aufgenommen werden. Die von *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe* u. a. ermittelte Tatsache, daß der Effekt der Atoxylbehandlung direkt von der Menge des injizierten Atoxyls abhängt, ist ebenfalls mit der Annahme, daß das Mittel vorzugsweise durch Steigerung der Zellfunktion trypanocid wirkt, nicht gut vereinbar (*Jacoby* und *Schütze*). Falls die Atoxylwirkung tatsächlich auf einer Anregung der antikörperbildenden Organe beruhen würde, wäre außerdem anzunehmen gewesen, daß durch eine langdauernde Vorbehandlung mit Atoxyl infolge einer Gewöhnung die Stimulierungsfähigkeit der Zellen und damit die Immunstoffproduktion, entsprechend auch der Heileffekt, verglichen mit den Verhältnissen bei nicht vorbehandelten Tieren herabgesetzt werden. Dies ist aber, wie *Peschütz* an Hühnern zeigte, die er nach zwei Monate langer Atoxylvorbehandlung mit Hühnerspirochäten infizierte und dann mit Atoxyl behandelte, nicht der Fall; die prompte spirochäticide Wirkung des Medikamentes wird durch die vorbehandelnden Dosen in keiner Weise abgeschwächt.

Alle die bisher aufgeführten Feststellungen über die Atoxylwirkung deuteten darauf hin, daß das Atoxyl im Organismus unter der Einwirkung der Körpersäfte eine gewisse chemische Modifikation jedoch unter Erhaltung seiner Eigenschaft als einer aromatischen Arsenverbindung erfährt und daß dann dieses Umwandlungsprodukt die charakteristischen pharmakodynamischen Wirkungen, vor allem eine direkte Beeinflussung der zur Gruppe der Trypanosomen und Spirochäten gehörenden Krankheitserreger ausübt.

Auf eine solche Umwandlung des Atoxyls im Organismus mußten nach *Ehrlich*⁸⁾ auch gewisse konstitutionelle Resistenzunterschiede gegenüber Atoxyl, die bei Versuchstieren zu beobachten sind, bezogen werden. Während nämlich bei trypanosomeninfizierten Mäusen, die eine Arsanilatlösung 1:150 sehr gut ertrugen, die Parasiten therapeutisch nicht besser beeinflußt wurden als bei der Durchschnittsmaus von der halb so starken Lösung 1:300, ließen solche infizierte Mäuse, die, im Gegensatz hierzu schon durch ganz schwache Dosen (Lösung 1:400) erkrankten, eine ausgezeichnete trypanocide Wirkung des Arsanilats erkennen; die Mäuse starben zwar später an Vergiftung, aber ihr Blut war tagelang frei von Parasiten. Dieser Befund sprach dafür, daß sich im Organismus aus dem Arsanilat ein Umwandlungsprodukt toxischer Art bildet, das aber gleichzeitig gegen die Parasiten eine starke Wirkung ausübt.

Die Frage nach der Beschaffenheit des aus dem Atoxyl im Körper sich bildenden trypanociden Agens ist während mehrerer Jahre Gegenstand der Forschung gewesen, bis *Ehrlich* zu einer befriedigenden Beantwortung derselben auf Grund seiner Tierversuche gelangte.

Ausgehend von der Feststellung von *Binz* und *Schulz*, daß der Organismus die Arsensäure zu arseniger Säure zu reduzieren vermag, hat *Ehrlich*⁶⁾ 8) in Gemeinschaft mit *Bertheim* Reduktionsprodukte des Atoxyls, welche dreiwertiges Arsen enthalten, und zwar das Paraaminophenylarsinoyd und das aus diesem durch weitere Reduktion entstehende Diaminoarsenbenzol hergestellt. Während, wie bereits hervorgehoben, das Atoxyl selbst in erheblicher Konzentration die Trypanosomen im Reagensglas nicht beeinflußt, wurden diese Mikroorganismen noch durch die stärksten Verdünnungen dieser Atoxylderivate, besonders des durch vorsichtige Reduktion entstehenden Paraaminophenylarsinoyds in vitro rasch abgetötet (vgl. auch *Friedberger* und *Joachimoglu*). Entsprechend



diesen Reagensglasversuchen zeigte sich, daß auch in vivo diese durch Reduktion entstandenen Produkte eine etwa auf das 100fache erhöhte abtötende Kraft gegenüber den Trypanosomen, gleichzeitig aber auch eine gesteigerte toxische Wirkung auf den Organismus besitzen. Die höchste Toxizität für den Organismus wurde bei der ersten Reduktionsstufe (As O-Verbindung) festgestellt [siehe auch *Blumenthal* und *Jacoby*²⁾], während die Arsenverbindung eine relativ geringe Giftigkeit aufwies.

Ehrlich hat aus seinen Versuchen den Schluß gezogen, daß es sich bei der Wirkung der Derivate der Phenylarsinsäure im Tierkörper ausschließlich um Reduktionsprozesse, und zwar von der fünfwertigen Arsen enthaltenden Arseninsäure zu einer Verbindung des dreiwertigen As handelt, daß also keinerlei anderweitige Vorgänge, etwa synthetischer Art, dabei interferieren. In Anbetracht der schwach reduzierenden Wirkung des tierischen Gewebes nahm er an, daß aus dem Atoxyl das Paraaminophenylarsinoyd entsteht und für die therapeutische Wirksamkeit des Atoxyls bei Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen verantwortlich zu machen ist.

Eine Bestätigung dieser *Ehrlichschen* Anschauungen bilden einmal die positiven Resultate der von zahlreichen Autoren [*Levaditi* und *Yamanouchi*^{1) 2)}, *Breinl* und *Nierenstein*¹⁾, *Beck*²⁾, *Arzt* und *Kerl*²⁾, *Terry*^{3) 4) 5) 6)}] unternommenen Versuche, das Atoxyl durch Zusammenbringen mit Organ- (Leber-) Emulsionen bzw. Blutkörperchen-

aufschwemmungen in vitro in die wirksame Form überzuführen. Weiterhin konnte *Friedberger* durch Zusatz einer 1%igen Lösung der reduzierend wirkenden Thioglycol-säure zu 1%iger Atoxyl-Lösung (zu gleichen Teilen) ebenfalls eine Aktivierung des Atoxyls im Reagensglase erzielen. Insbesondere spricht für eine Umwandlung des Atoxyls im *Ehrlich*'schen Sinne auch die Feststellung von *Voegtlin* und *Smith*²⁾, daß nach Injektion der den dreiwertigen Arsenrest enthaltenden Arsinoxyde (Paraminophenylarsinoxyd) sowohl die trypanocide Wirkung als auch die Vergiftungserscheinungen von seiten des Organismus viel schneller eintreten als nach Einspritzung des Atoxyls oder anderer aromatischer Arsenverbindungen mit fünfwertigem Arsen. Die Wirkung der durch weitere Reduktion aus den Arsinoxyden gewonnenen Arsenverbindungen trat im Tierversuch ebenfalls nicht sofort, sondern erst nach einer mehrstündigen Latenzperiode ein, woraus *Voegtlin* und *Smith*²⁾ schließen, daß auch diese Verbindungen nur auf dem Umwege über die entsprechenden Arsinoxyde ihre trypanocide bzw. toxische Wirksamkeit entfalten können (vgl. S. 200).

Diese starke und innerhalb weniger Stunden eintretende Wirkung der Reduktionsprodukte des Atoxyls ist aber, wie *Ehrlich* hervorhebt, nur durch eine direkte Beeinflussung, d. h. nur derart denkbar, daß die Krankheitserreger den schädlichen Stoff aufnehmen und verankern, daß also eine chemische Fixierung des wirksamen chemischen Stoffes durch bestimmte lebenswichtige Teile des Protoplasmas der Parasitenzellen stattfindet. Vor allem zog *Ehrlich* aus dem verschiedenen Verhalten der drei- und fünfwertigen Arsenverbindungen im Reagensglasversuche den Schluß, daß die Parasiten offenbar nur dann imstande sind, organische Arsen-derivate aufzunehmen, wenn in letzteren der Arsenrest in dreiwertiger Form vorhanden ist, während sie dem fünfwertigen Arsenrest indifferent gegenüber stehen (siehe auch *Neven*). Den Beweis dafür, daß die trypanociden Reduktionsstufen des Atoxyls in der Tat von seiten der Parasitenzelle verankert werden, konnte er in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern auf dem Umwege über die sogenannten arzneifesten Trypanosomenstämme erbringen.

Schon länger war es bekannt, daß bei trypanosomeninfizierten Tieren nach ungenügender Behandlung die Erreger zwar vorübergehend aus dem Blute verschwinden, daß aber nach einiger Zeit Rückfälle auftreten. Wie nun *Ehrlich*³⁾⁵⁾⁶⁾, [siehe auch *Franke*¹⁾²⁾, *Browning*¹⁾²⁾, *Roehl*²⁾, *Neven*] nachweisen konnte, gehen die Trypanosomen im Verlauf solcher wiederholten gleichartigen Behandlung biologische Veränderungen ein, darin bestehend, daß mit jedem Rückfall die Empfindlichkeit der Parasiten für das betreffende Medikament geringer wird, so daß sie schließlich der Wirkung des betreffenden Agens überhaupt nicht mehr unterliegen. Es entstehen die sogenannten „arzneifesten“ Stämme. Diese Änderung der Trypanosomen ist nicht vorübergehender Art; ein arzneifester Stamm behält die Festigkeit durch lange Passagereihen hindurch bei. Die Festigkeit kann spezifisch sein. Diese Spezifität beschränkt sich jedoch nicht auf das betreffende Mittel als solches, ist vielmehr auf die ganze chemische Gruppierung, der die Substanz angehört, eingestellt. So war z. B. ein von *Ehrlich* durch allmähliche Gewöhnung

erhaltener fuchsinfester Stamm auch gegen andere Triphenylmethanfarbstoffe fest, nicht aber gegen Arsenikalien und Trypanrot. Ein Trypanrotstamm erwies sich auch gegen Trypanblau als fest, nicht aber gegen die Farbstoffe der Triphenylmethanreihe und gegen Arsenikalien und dementsprechend besaß auch der atoxylfeste Stamm keinerlei Festigkeit gegenüber den beiden erwähnten Farbstoffen, wohl aber gegen eine ganze Reihe von Derivaten der Phenylarsinsäure. Diese Spezifität konnte man sich aber, wie *Ehrlich* betont, nur auf rein chemischem Wege durch die Absättigung bestimmter Aviditäten, die er als „Chemozeptoren“ bezeichnete, vorstellen. Dementsprechend nahm er an, daß in der Parasitenzelle ein „Arsenozeptor“ vorhanden, daß dieser aber nicht auf fünfwertiges, sondern ausschließlich auf dreiwertiges Arsen eingestellt ist. Von großem theoretischen Interesse ist andererseits aber die Feststellung *Ehrlichs*⁹⁾, daß dieser Arsenozceptor auch befähigt ist, sogenannte orthochinoide Farbstoffe (Oxazin-, Pyronin- und Akridinreihe) zu verankern, denn Trypanosomenstämme, welche eine Festigkeit gegen derartige Farbstoffe besitzen, werden auch gegen Arsenikalien gefestigt und arsenfeste Stämme wurden durch solche orthochinoide Farbstoffe nicht beeinflußt („orthochinoide Zwingen“). Durch zahlreiche Autoren wurden diese Versuche *Ehrlichs* über die Arzneifestigkeit sowie deren Interpretation durch Annahme bestimmter, die Arzneistoffe verankernder Gruppierungen im Protoplasma der Parasitenzelle weiterhin bestätigt [*Moore, Nierenstein und Todd*^{1) 2) 3) 4) 5) 6)}, *Plimmer und Thomson*¹⁾, *Mesnil und Brimont*^{4) 5) 6)}, *Mesnil und Kérandel, Breinl und Nierenstein*¹⁾, *Levaditi*^{1) 2) 3)}, *Levaditi, Brimont und Yamanouchi, Heckenroth, R. Neumann u. a.*].

Neuerdings hat das Prinzip und damit die Theorie von dem Vorhandensein streng spezifischer Chemozeptoren allerdings eine weitere Einschränkung erfahren. Es läßt sich nämlich nicht nur mit den sogenannten orthochinoiden Farbstoffen, sondern auch mit „Bayer 205“ Festigung gegen Arsenikalien und vice versa erzielen (noch nicht veröffentlichte Versuche von *W. Kollé, Kudicke, F. Leupold und Collier*). Auch gegen Farbstoffe tritt eine Festigung der mit „Bayer 205“ behandelten Trypanosomen zutage und vice versa. Wir müssen deshalb die streng im strukturechemischen Sinne aufzufassende Spezifität der Chemozeptoren dahin erweitern, daß wir von chemischen Verwandtschaften der Rezeptoren für verschiedene Stoffe sprechen (vgl. S. 197).

Gegen die *Ehrlichsche* Theorie der Atoxylwirkung, die vor allem durch die weiteren Ergebnisse der experimentellen Chemotherapie der Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen mit aromatischen Arsenikalien eine glänzende Bestätigung erfahren hat, wurden hauptsächlich von *Levaditi*^{1) 2) 3)} [siehe auch *Levaditi und Yamanouchi*³⁾, *Levaditi, Brimont und Yamanouchi, Levaditi und v. Knafl-Lenz*²⁾, *Yamanouchi*^{1) 2)}] Einwände erhoben. Wie bereits kurz erwähnt, gelang es diesem Forscher erstmals durch zweistündiges Digerieren eines Gemisches von Atoxyl mit einer Kaninchenleberemulsion im Brutschrank eine auf Nagana- und Surratrypanosomen wirksame Substanz, die er „Trypanotoxyl“ nannte, im Reagensglas darzustellen. Daraus schloß *Levaditi*^{1) 2) 3)} zwar in Übereinstimmung mit *Ehrlich* auf eine Reduktion des Atoxyls; im Gegensatz zu der *Ehrlichschen* Annahme soll aber dieses Reduktionsprodukt nicht als solches, d. h. nicht direkt die Trypanosomen abtöten, sondern erst

dadurch wirksam werden, daß es sich mit dem Lebereiweiß zu einem toxinartigen Komplex vereinigt. Diese Auffassung *Levaditis* fand ihre wesentliche Begründung in dem Verhalten atoxylfester Trypanosomenstämme. Nach Angabe mancher Autoren [*Breinl* und *Nierenstein*¹⁾, *Moore*, *Nierenstein* und *Todd*⁶⁾, *Uhlenhuth* und *Woithe*, zunächst auch *Mesnil* und *Brimont*⁴⁾] soll nämlich diese Festigkeit mancher Stämme oft nur für gewisse Tierarten gelten; so sollen z. B. in der Maus atoxylfest gewordene Trypanosomen ihre Festigkeit in anderen Tierarten vermissen lassen. *Levaditi*³⁾ hatte daraus den Schluß gezogen, daß die Festigkeit der Parasiten nicht gegen das Reduktionsprodukt des Atoxyls, sondern nur gegen die Eiweißkomponente des von ihm angenommenen Arsentoalbumins gerichtet sei. Der Eiweißanteil soll also das Bindeglied zwischen dem Arsenikale und dem Trypanosomenprotoplasma bilden, also nach Art eines Komplement und Antigen verbindenden Ambozeptors wirken. *Levaditi*¹⁾ [siehe auch *Levaditi* und *v. Knaffl-Lenz*¹⁾] stellte sich in ähnlicher Weise auch den Wirkungsmechanismus des Brechweinsteins vor; während die Bindung von Arsen mit den Eiweißsubstanzen eine feste ist, soll jedoch die des Antimons eine lockere, leicht dissoziierbare sein.

Nach den Untersuchungen *Ehrlichs* und seiner Mitarbeiter [*Roehl*²⁾ ⁴⁾], die auch von anderen Autoren [*Plimmer* und *Thomson*¹⁾, *Mesnil* und *Brimont*⁶⁾] bestätigt wurden, bewahren jedoch atoxylfeste Trypanosomenstämme ihre Festigkeit auch bei der Fortzüchtung in anderen Tierarten. Die gegenteiligen Beobachtungen sind nach *Ehrlich* sowie *Roehl*²⁾ wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß die von den erwähnten Autoren geprüften Stämme noch nicht die maximale Festigkeit erreicht hatten. Vor allem wurde aber der *Levaditischen* Hypothese durch die Feststellung *Roehls*⁴⁾, daß die *Ehrlichschen* Reduktionsprodukte des Atoxyls durch Zusatz der von *Levaditi* empfohlenen Kaninchenleberemulsion nicht giftiger, sondern ungiftiger werden (siehe auch *Neven*), der Boden entzogen. Es ist daher die Annahme *Ehrlichs*, daß das Paraminophenylarsinoxid als solches ohne eine Eiweißkomponente von den Trypanosomen gebunden wird, viel einfacher und wahrscheinlicher.

V. Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung bei den Derivaten der Phenylarsinsäure.

Die Aufklärung der Konstitution und Wirkungsweise des Atoxyls durch *Ehrlich*³⁾ ⁶⁾ (siehe auch *Ehrlich* und *Bertheim*¹⁾ ²⁾ ³⁾) und die darin begründete Erkenntnis, daß das Atoxyl nicht ein chemisch indifferentes Anilid, sondern ein Aminoderivat der Phenylarsinsäure, also eine sehr beständige und dabei äußerst reaktionsfähige Substanz darstellt, bildete die Grundlage für den weiteren Ausbau der Arsentherapie der Protozoen-, speziell der Spirochätenerkrankungen. Die unsichere und mit der Gefahr neurotoxischer Schädigungen verbundene Wirkung des Atoxyls bei Trypanosomenkrankheiten war für *Ehrlich* die Ursache, durch zweckmäßige Abänderung der an das Arsen gebundenen Benzolreste die Darstellung eines zuverlässigen und ungefährlichen Arsenmittels zu versuchen. Durch Umformung des Atoxylmoleküls stellte so *Ehrlich* auf Grund des Ergebnisses der biologischen Prüfungen eine Reihe verschiedener Verbindungen, die sämtlich Derivate der Phenylarsinsäure waren, dar. Sein therapeutisches Programm bestand darin, „von Substanzen mit gewisser Wirksamkeit Homologe und Derivate der verschiedensten Art

darzustellen, jede auf ihre Wirkung zu prüfen und auf den so erhaltenen Resultaten fußend, zu versuchen, zu immer optimaleren Heilkörpern zu gelangen“. Dieses Ziel suchte er dadurch zu erreichen, daß er bei der Darstellung dieser Verbindungen vor allem den Grundsatz, am Arsenrest, d. h. an der Wirkungsgruppe zu „giften“ und am Benzolrest zu „entgiften“ befolgte. Einmal hoffte er dadurch die Gesamttoxizität der Präparate für den Organismus herabzusetzen, gleichzeitig aber deren parasiticide Eigenschaften zu steigern.

Als Maßstab zur vergleichenden Bewertung der von ihm synthetisch dargestellten Derivate der Phenylarsinsäure diente der von ihm [Ehrlich⁷⁾ ²¹⁾] in die experimentell-chemotherapeutische Methodik eingeführte chemotherapeutische Index, der das Verhältnis der kleinsten heilenden Dose (Dosis curativa) zur größten, für die betreffende Tiergattung erträglichen Menge (Dosis maxima tolerata) einer Substanz bei einmaliger Anwendung

angibt. Je mehr sich dieser Quotient $Q = \frac{C}{T}$ einer Substanz dem Werte 0

nähert, je geringer also die therapeutisch wirksame Dosis im Vergleich zur erträglichen Menge wird, desto brauchbarer ist das Präparat für Heilzwecke. Außerdem waren aber noch gewisse andere, durch den chemotherapeutischen Quotienten nicht ausdrückbare Eigenschaften der Präparate, vor allem das Fehlen neurotroper Wirkungen und von Kumulationserscheinungen bei öfters wiederholten Injektionen, ihre Stabilität, ihre leichte Löslichkeit und Anwendbarkeit beim Suchen nach optimalen Verbindungen maßgebend. Die beim Menschen verwendbaren chemischen Körper dürfen keine zu hohe absolute Giftigkeit bei Tieren (Mäusen und Kaninchen) aufweisen, sie dürfen weder sauer noch zu stark alkalisch reagieren und keine starke Wirkung auf die roten Blutkörperchen haben.

In Anbetracht der ausführlichen Darstellung, welche die zahlreichen im Verlauf dieser Studien synthetisierten Derivate der Phenylarsinsäure im folgenden Abschnitt dieses Handbuches vom chemischen Standpunkte aus erfahren, erübrigt es sich, hier auf die chemische Seite der Forschung näher einzugehen. Dagegen erscheint es wünschenswert, die biologischen Gesichtspunkte, welche für die Synthese der verschiedenen Verbindungen maßgebend waren, zu erörtern. Unsere Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biologischer bzw. therapeutischer Wirkung im allgemeinen sind leider noch sehr lückenhaft. Vor allem beruht dies darauf, daß wir über die Veränderungen, welche die in den Organismus eingeführten chemischen Stoffe unter dem Einfluß der Körperzellen und Gewebssäfte, unter der Wirkung von Fermenten und Stoffwechselprodukten erleiden, nicht oder nur sehr wenig orientiert sind. In dem engbegrenzten, größtenteils nach einheitlichen Gesichtspunkten chemisch und biologisch aufs gründlichste durchforschten Gebiete der aromatischen Arsenverbindungen lassen sich zwar gewisse Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakodynamischen Eigenschaften bei den verschiedenen Derivaten zweifellos erkennen. Eine restlose Aufklärung dieser

komplizierten Verhältnisse ist aber bei dem heutigen Stande der Chemie und unserer Kenntnisse über den Chemismus des Tierkörpers auf Grund rein chemischer Betrachtungsweise selbst hier nicht möglich. Die Beurteilung wird zudem gerade hier noch dadurch besonders erschwert, daß vielfach direkte Widersprüche zwischen den Angaben verschiedener Autoren bestehen. Daß die von anderer Seite gemachten Beobachtungen mit den von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern erhobenen Befunden speziell in biologisch-therapeutischer Beziehung nicht immer übereinstimmen, darf zwar in Anbetracht der Verschiedenheit der Prüfungsmethoden, speziell der zu den therapeutischen Versuchen verwendeten Trypanosomen- und Spirochätenstämme nicht weiter verwundern. Vielleicht sind die Differenzen zwischen den Versuchsergebnissen verschiedener Autoren wenigstens zum Teil auch durch die Verwendung nicht ganz reiner Präparate bedingt. Immerhin ist aber der Gedanke naheliegend, daß die biologischen Wirkungen der aromatischen Arsenikalien im Organismus nicht nur durch ihren chemischen Aufbau, sondern auch durch ihre sonstigen physikalischen oder physikalisch-chemischen Eigenschaften, über deren Einfluß auf Organotropie und Parasitotropie wir vorläufig noch recht wenig wissen, bedingt sind. Die biologischen und therapeutischen Studien bei gesunden und infizierten Tieren geben aber dem Chemotherapeuten die Grundlage, um Anhaltspunkte für die chemische Modellierung der Verbindungen, namentlich der aromatischen Arsenderivate, zu gewinnen. Der Chemiker kann nur dann für chemotherapeutische Zwecke geeignete Körper herstellen, wenn er die Richtungslinien vom Biologen erhält. Dieser aber gibt chemische Direktiven auf Grund seiner Beobachtungen über die Wirkung der Stoffe beim infizierten Tiere auf die Parasiten.

Die therapeutische Wirksamkeit des Atoxyls und seiner Abkömmlinge bei Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen sowie die Vergiftungserscheinungen von seiten des Organismus nach Einverleibung toxischer Dosen dieser Verbindungen sind auf Grund der oben besprochenen Versuchsergebnisse als Resultat der Wirkung des Gesamtmoleküls, d. h. des am Benzolring verankerten Arsens anzusehen. Da die mit dem fünfwertigen Arsen ausgestatteten Körper dieser Reihe offenbar erst nach ihrer im Organismus erfolgenden Reduktion zu den entsprechenden Arsinoxyden ($R - As = O$) ihre Wirksamkeit entfalten, muß also bei allen Derivaten der Phenylarsinsäure das dreiwertige Arsen als die eigentlich wirksame oder toxophore Gruppe des aromatischen Arsenkomplexes betrachtet werden*).

Für diese Auffassung spricht außer den bereits erörterten Gründen auch der von *Wieland* geführte Nachweis, daß entsprechende arsenfreie Phenolderivate keine trypanociden Eigenschaften besitzen und sich auch hinsichtlich ihrer toxischen Wirkungen ganz

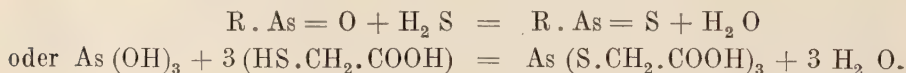
*) Hinsichtlich der bei lebenden und toten Zellen bestehenden Unterschiede in der Permeabilität für drei- und fünfwertige Arsenverbindungen und der Abhängigkeit dieser Erscheinungen von der in Zelle und Medium vorhandenen Wasserstoffionenkonzentration vgl. *Brooks*.

anders als die Phenylarsinsäuren verhalten (siehe auch oben S. 38). Weiterhin weisen die Unterschiede, welche bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit und der Toxizität zwischen den Phenylarsinsäuren und den diesen analog aufgebauten Antimonverbindungen (Phenylstibinsäuren) [Breinl und Nierenstein³), Uhlenhuth, Mulzer und Hügel, Hügel¹)²), Fargher, Fargher und Gray, Brahmachari¹)²), Uhlenhuth⁵), Uhlenhuth und Seiffert] bestehen, z. B. die bei diesen Antimonkörpern offenbar fehlende Opticotropie, darauf hin, daß das an den Kern des Benzolringes gebundene Arsen bzw. Antimon als Träger der Wirksamkeit der genannten Verbindungen fungiert. Da aber andererseits schon den anorganischen und aliphatischen Verbindungen dieser beiden Metalle in dreiwertiger Form, und zwar in geringerem Maße den Arsenikalien, in wesentlich höherem Grade den Antimonialien [Plimmer und Thomson²), Laveran⁶) bis ¹¹), Uhlenhuth und Woithe, Mesnil und Brimont¹)²)³), Salmon³)⁴), Broden und Rodhain²), Dubois, Kolle, Hartoch, Rothermundt und Schürmann¹)²)³) (siehe auch Hartoch, Rothermundt und Schürmann sowie Kolle, Hartoch und Schürmann¹)²), Voegtlin und Smith¹); weitere Literatur über Antimonverbindungen siehe bei H. Schmidt] trypanocide und auch spirochäticide Eigenschaften zukommen, die beim Arsen durch den Eintritt in den aromatischen Komplex eine außerordentliche Verstärkung, verglichen mit der Toxizität, erfahren, ist daher wohl mit Recht der Benzolrest der aromatischen Arsenverbindungen für die veränderten distributiven Verhältnisse, wie sie uns bei den Phenylarsinsäuren im Vergleich mit den anorganischen Arsenikalien entgegentreten, als ursächlich zu betrachten. Der Umstand, daß die bis jetzt dargestellten und geprüften aromatischen Antimonpräparate keine derartige Steigerung ihrer parasitociden Eigenschaften gegenüber den anorganischen und aliphatischen Antimonverbindungen erkennen lassen, ist wohl zum Teil durch die große Labilität der Antimonverbindungen zu erklären (Fargher).

Was den Wirkungsmechanismus der durch weitere Reduktion aus den Phenylarsinoxyden gewonnenen Arsenobenzolverbindungen anlangt, so ist auch hier anzunehmen, daß die Abtötung der Parasiten und die toxischen Wirkungen im infizierten Körper auf dem Umwege über die entsprechenden Phenylarsinoxyde stattfindet. Während die Phenylarsinsäure und ihre Substitutionsprodukte im Organismus durch Reduktion in die wirksame Form übergeführt werden, findet also bei den Arsenobenzolen offenbar durch Oxydation eine Sprengung der Doppelbindung des Arsens dieser Verbindungen statt. Für diese Auffassung spricht zunächst einmal die im Vergleich mit den Arsinoxyden verhältnismäßig geringe und nur langsam eintretende parasitocide Wirkung der Arsenoverbindungen in vitro [Neven, Uhlenhuth und Manteufel¹), Zwick und Fischer, Neufeld und Boecker]. Weiterhin deuten aber insbesondere die neueren Untersuchungsergebnisse von Voegtlin und Smith²) sowie die von Simić im Speyer-Haus gemachten

Beobachtungen bei recurrensinfizierten Tieren auf diese Oxydation hin. Diese Autoren konnten zeigen, daß im trypanosomeninfizierten Tierkörper nur der Arsinoxydstufe ($R.As=O$) eine sehr rasche, nach intravenöser Injektion fast augenblicklich erfolgende Wirkung auf die Infektionserreger zukommt, während nach Injektion der entsprechenden Arsinsäure [$R.As(O)(OH)_2$] oder Arseno-Verbindung ($R.As=As.R$) stets eine gewisse Zeit bis zum Eintritt der Wirkung vergeht. Bemerkenswert ist nun, daß dieses Intervall bei den Arsinsäuren stets länger ist als bei den Arseno-Verbindungen, eine Erscheinung, welche die Autoren wohl mit Recht darauf zurückführen, daß der tierische Organismus viel mehr auf Oxydationsvorgänge als auf Reduktionsprozesse eingestellt ist.

Voegtlin, Dyer und Leonhard bestätigten auf Grund experimenteller Ergebnisse die *Ehrlichsche* Ansicht, daß die Giftwirkung der Arsinoxyde ($R.As=O$) auf Parasiten und Körperzellen darauf beruht, daß eine chemische Bindung zwischen dem Arsenikale und gewissen Gruppierungen des Protoplasmas stattfindet. Die Autoren präzisieren diese Theorie dahin, daß bei den Arsinoxyden, welche im Organismus aus den Arsinsäuren und Arsenobenzolderivaten durch Reduktion bzw. Oxydation gebildet werden, die Verankerung an die HS-Radikale des Protoplasmas stattfindet. Die HS-Radikale stellen also die Arsenoceptoren im *Ehrlichschen* Sinne dar. Es war nämlich eine längst bekannte Tatsache, daß anorganische und auch organische Verbindungen des dreiwertigen Arsens mit Schwefelwasserstoff und den von diesem sich ableitenden Sulfhydrylverbindungen sehr leicht in Reaktion treten nach folgender Gleichung:



Nun konnte aber weiterhin *Hopkins* (siehe auch *Hopkins* und *Dixon*) im Anschluß an frühere Untersuchungen von *Heffter* in den Organen und auch in der Hefe ein sulfhydrylhaltiges Dipeptid, das Glutathion (enthaltend Glutaminsäure und Cystein) nachweisen und zeigen, daß diese bei Oxydations- und Reduktionsprozessen hervorragend beteiligte Substanz autooxydabel ist, wobei die Sulfhydrylgruppe folgende reversible Veränderung (in das Disulfid) erfährt:



Entsprechende Versuche von *Voegtlin, Dyer* und *Leonard* ergaben nun, daß das Glutathion und andere Sulfhydrylverbindungen (Cystein, Thio-glycolsäure, Thiosalicylsäure, Dithiodisalicylsäure, Glycyl-Cystein u. a.) sowohl in vitro als auch in vivo (weiße Ratten) die trypanocide Wirkung des Paraoxymetaaminophenylarsinoxydes (gegenüber Trypano-

soma equiperdum) und ebenso die Giftwirkung toxischer Arsinoxyddosen auf den Organismus aufzuheben oder herabzusetzen vermögen. Die dabei sich abspielende Reaktion verläuft offenbar nach folgender Gleichung:



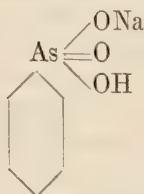
Da die den geprüften Sulfhydrylverbindungen entsprechenden Disulfide ($R' \cdot S - S \cdot R'$) nur eine geringe, die schwefelfreien Aminosäuren sowie Glucose, Lecithin, anorganische Salze usw. gar keine Entgiftung des Arsinoxydes bewirkten, schließen *Voegtlin*, *Dyer* und *Leonard*, daß es sich bei dem beobachteten Phänomen um eine spezifische Wirkung der HS-Gruppierungen handelt. Ein weiteres Argument für die „haptophore“ Funktion dieser Radikale erblicken sie endlich in dem mittels der Nitroprussidreaktion erbrachten Nachweis von Sulfhydrylverbindungen (vermutlich Glutathion) im Trypanosomenprotoplasma.

Hinsichtlich ihrer Giftigkeit nehmen die Arsenoverbindungen eine Mittelstellung zwischen den entsprechenden Phenylarsinsäuren und Arsinoxyden ein (*Ehrlich*⁸). Was dagegen die therapeutische Wirksamkeit anlangt, so weisen die Arsenobenzolverbindungen wie die vergleichende Bestimmung der chemotherapeutischen Quotienten zeigt, die günstigsten Verhältnisse auf. Diese in biologischer Hinsicht bestehenden Differenzen zwischen dem Ausgangsprodukt und den beiden Reduktionsstufen einer Reihe, z. B. der Oxyphenylarsinsäure, dem Oxyphenylarsinoxyd und dem Dioxyarsenobenzol, die also im Organismus entsprechend dem eben Gesagten wahrscheinlich sämtlich in derselben Form, d. h. bei dem gewählten Beispiel als Oxyphenylarsinoxyd ihre parasiticide Wirksamkeit entfalten, sind wohl zunächst durch die verschieden schnelle Bildung und Ausscheidung der wirksamen Substanz und die dadurch bewirkten Konzentrationsunterschiede einerseits, durch die intermediäre Bildung von unwirksamen oder giftigen Umwandlungsprodukten andererseits bedingt. Die Unterschiede in pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht, z. B. die verschiedenartige Wirkung auf den Blutdruck [*Jeanselme* und *Pomaret*³), *Pomaret*⁴)⁵)⁶)⁷)], vor allem das Fehlen der opticotropen Eigenschaften erträglicher Dosen der Arsenoverbindungen sind wohl auch auf das verschiedene Verhalten der Präparate im Organismus zurückzuführen. Außerdem dürfte aber auch der Umstand, daß im einen Fall die wirksame Substanz dem Organismus als solche zugeführt wird, in den beiden anderen Fällen gewissermaßen in statu nascendi auf die Infektionserreger einwirkt, von gewisser Bedeutung für den pharmakodynamischen und therapeutischen Endeffekt sein. Auch spielen bei der kolloidalen Beschaffenheit der Körpersäfte sicherlich gewisse physikalische Momente, die durch die Molekülgröße bzw. den von der Struktur abhängigen Lösungszustand der eingeführten Medikamente usw. bedingt sind, eine Rolle. Eine einwandfreie, alles umfassende Beurteilung der außerordentlich kom-

plizierten Verhältnisse, auf welche weiter unten bei der Besprechung der Wirkungsweise des Salvarsans nochmals zurückzukommen sein wird, ist heute noch nicht möglich.

Neben dem dreiwertigen Arsenrest kommt aber den Seitenketten am Benzolrest der Phenylarsinsäuren bzw. der Phenylarsinoxyde und der Arsenobenzolverbindungen beim Zustandekommen des therapeutischen Effektes und der toxischen Wirkungen eine große Bedeutung zu. Als erste haben *Nicolle* und *Mesnil*¹⁾ [siehe auch *Mesnil* und *Nicolle*¹⁾] auf Grund ihrer therapeutischen Versuche mit Benzidinfarbstoffen, sodann *Moore*, *Nierenstein* und *Todd*⁶⁾ [siehe auch *Breinl* und *Nierenstein*²⁾] die Vermutung ausgesprochen, daß die parasiticide Wirksamkeit des Atoxyls nicht nur durch das am Benzolring sitzende Arsen, sondern in gleicher Weise wie bei den trypanociden Farbstoffen auch durch die freie primäre Aminogruppe bedingt wird. Diese Annahme hat durch die weitere experimentelle Forschung ihre Bestätigung erfahren [siehe insbesondere *Breinl* und *Nierenstein*²⁾, *Nierenstein*²⁾ ⁶⁾ ⁸⁾, *Ehrlich*⁸⁾].

Plimmer und *Thomson*¹⁾ haben dann zuerst über gewisse Unterschiede hinsichtlich der Toxizität und therapeutischen Wirksamkeit berichtet, die sie bei vergleichender experimenteller Prüfung verschiedener Abkömmlinge der Phenylarsinsäure feststellen konnten. Diese Autoren geben an, daß das Natriumsalz der Phenylarsinsäure (monophenylarsinsaures Natrium) im Vergleich mit dem Atoxyl eine außerordentlich giftige Substanz darstellt, die bei trypanosomeninfizierten Versuchstieren in gerade noch erträglichen

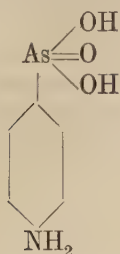


Monophenylarsinsaures Natrium

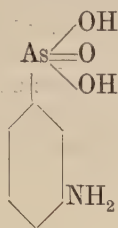
Mengen zwar eine vorübergehende Verminderung der im Blute befindlichen Krankheitserreger, nicht aber eine Heilung der Infektion zu bewirken imstande ist. *Nierenstein*²⁾ ⁸⁾ nimmt daher an, daß mit dem Eintritt der Amidogruppe in das Molekül der Phenylarsinsäure in Parastellung zum Arsenrest „eine gewaltige Verschiebung der biologischen Eigenschaften verknüpft ist“, da dadurch die Toxizität herabgesetzt und der trypanocide Charakter hervorgerufen wird (siehe auch *Uhlenhuth* und *Woithe*).

Der Sitz der Aminogruppe im Molekül der Phenylarsinsäure ist von wesentlicher Bedeutung für die biologische Wirkung der Substanz. Während die Paraaminophenylarsinsäure auf die Trypanosomen in vivo prompt wirkt, hat die Metaaminophenylarsinsäure nur eine vorübergehende Wirkung, und

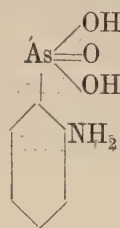
die erheblich giftigere Orthoamidophenylarsinsäure ist in erträglichen Dosen überhaupt wirkungslos [*Benda*²), *Breinl* und *Nierenstein*⁴].



Paraaminophenylarsin-
säure

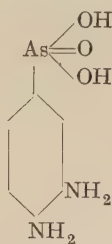


Metaaminophenylarsin-
säure



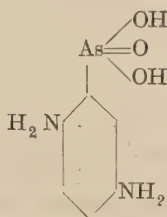
Orthoaminophenylarsin-
säure

Nach *Fourneau* und *Navarro-Martin* zeigen die Orthoamidophenylarsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 254) und die Metaamidophenylarsinsäure (Nr. 259) im Mäuseversuch neurotrope Eigenschaften. Mit dieser Feststellung der entgiftenden Wirkung der paraständigen Aminogruppe stimmen auch die Prüfungsergebnisse der von *Bertheim*¹) dargestellten trypanocid wirkenden Diaminophenylarsinsäure überein, bei der durch die Einführung einer zweiten Amidgruppe in Metastellung zum Arsenrest die Toxizität um ungefähr das 25fache gegenüber der Paraaminophenylarsinsäure

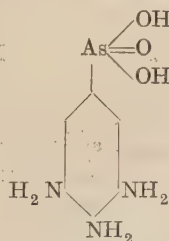


3,4-Diaminophenylarsinsäure

(Paraarsanilsäure) herabgesetzt wird. Allerdings wirken, wie *Fourneau* und *Navarro-Martin* feststellten, diese 3,4-Diaminophenylarsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 209) und die isomere 3,6-Diaminophenylarsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 244) ebenso



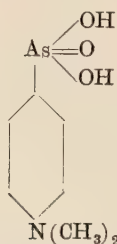
3,6-Diaminophenylarsinsäure



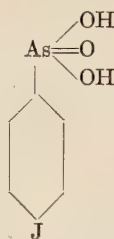
3,4,5-Triaminophenylarsinsäure

wie das Atoxyl neurotrop (Tanzmäuse); dagegen soll der 3,4,5-Triaminophenylarsinsäure, bei der also 3 Aminogruppen in das Molekül der Phenylarsinsäure eingeführt sind, die Neurotropie fehlen [vgl. auch *Giemsa*⁴].

*Nierenstein*²⁾*) hat seine Hypothese weiterhin dadurch zu beweisen versucht, daß er Derivate der Paraaminophenylarsinsäure vergleichend prüfte. Dabei zeigte es sich, daß bei vollständig substituierter Aminogruppe [$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{COCH}_3)_2$, $(\text{COC}_6\text{H}_5)_2$] beim trypanosomeninfizierten Versuchstier keine therapeutische Wirkung der Präparate in erträglichen Dosen festzustellen war. Speziell wirkt, wie *Ehrlich* sowie *Neven* im Gegensatz zu *Blumenthal* und *Jacoby*²⁾ angeben, die Dimethylaminophenylarsinsäure im tierischen Organismus außerordentlich stark giftig. *Breinl* und *Nierenstein*²⁾ sowie *Nierenstein*²⁾*) konnten zeigen, daß derartige

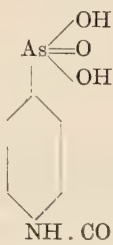


Dimethylaminophenylarsinsäure



Parajodophenylarsinsäure

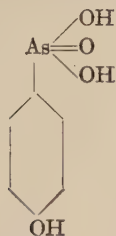
als Heilmittel nicht in Betracht kommende Substanzen, zu denen auch die von *Blumenthal* und *Herrschmann*²⁾ sowie *Mameli* und *Patta*^{1) 2)} dargestellte Parajodophenylarsinsäure, bei der die NH_2 -Gruppe des Atoxyls durch Jod ersetzt ist, gehört [siehe auch *Uhlenhuth* und *Woithe*, *Beck*¹⁾], sich in vitro nicht mit Proteinen verbinden. Im Gegensatz hierzu sollen sich diejenigen Atoxyl-derivate, bei denen die Amidogruppe frei oder bei denen nur 1 Wasserstoffatom der Amidogruppe durch einen Säurerest substituiert ist, wie z. B. das Monobenzoylatoxyl oder das Monoazetylatoxyl („Arsacetin“,



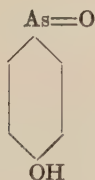
Monobenzoylatoxyl

*Ehrlich*³⁾], die sämtlich trypanocide Eigenschaften besitzen, auch mit Eiweißkörpern verbinden. *Nierenstein*²⁾*) schließt daher, daß bei den Abkömmlingen der Paraaminophenylarsinsäure ein gewisser Zusammenhang zwischen Proteinbindungsvermögen und trypanocider Wirksamkeit besteht, und daß beide Eigenschaften nur bei nicht oder bloß teilweise besetzter Amidogruppe vorhanden sind. Die Amidogruppe bzw. die einfach substituierte Amidogruppe (beim Arsacetin oder Monobenzoylatoxyl) würden also nach dieser Annahme, die später auch von *Berthelm*¹⁾ vertreten wurde, bei der therapeutischen Wirksamkeit der aromatischen Arsenverbindungen der Atoxylreihe dieselbe Rolle, wie die auxochromen Gruppen der Farbstoffe beim Färbeprozess (*Nierenstein*²⁾*)*) spielen.

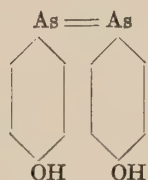
Im Gegensatz zu *Nierenstein*^{2) 6) 8)} sowie *Breinl* und *Nierenstein*⁴⁾ konnten *Ehrlich*^{3) 9) 10)} [siehe auch *Neven*, *Ehrlich* und *Bertheim*⁴⁾, *Ehrlich* und *Hata*], *Lehnhoff-Wyld* sowie *Fourneau* und *Navarro-Martin* zeigen, daß nicht nur die Paraamidophenylarsinsäure, sondern in gleicher Weise auch die Paraoxyphenylarsinsäure (Phenarsol = paraoxyphenylarsinsaures Natrium), die in Frankreich neuerdings als Präparat Nr. 253 von *Fourneau* bezeichnet wird, bzw. die aus dieser durch Reduktion entstehenden Verbindungen, das Paraoxyphenylarsinoxyd und das Arsenophenol, bei welchen also die in Parastellung zum Arsenrest stehende NH_2 -Gruppe des Atoxyls



Paraoxyphenylarsinsäure



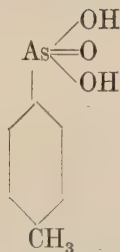
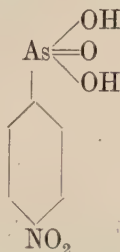
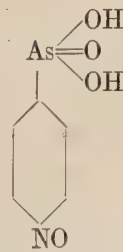
Paraoxyphenylarsinoxyd



Arsenophenol

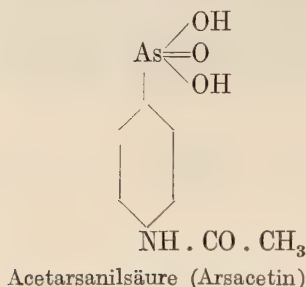
durch die Hydroxylgruppe ersetzt ist, in vivo bzw. in vivo und in vitro eine starke Wirksamkeit gegenüber Trypanosomen und auch gegen Recurrensspirochäten besitzen, trotzdem sie sich nach den Angaben von *Nierenstein* nicht mit Serumproteinen verbinden. Auch bei der experimentellen Affensyphilis erwies sich die Paraoxyphenylarsinsäure präventiv und therapeutisch als wirksam. Im Gegensatz zu den Angaben von *Blumenthal* und *Jacoby*²⁾ ist ihre Toxizität im Vergleich mit dem Atoxyl nicht wesentlich gesteigert (*Neisser*⁵⁾). Immerhin hat die Substanz, ebenso wie die Resorcin-Arsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 259), welche zwei Hydroxylgruppen enthält, neurotrope Eigenschaften (*Fourneau* und *Navarro-Martin*).

Durch die Einführung der Methylgruppe in das Molekül der Phenylarsinsäure, und zwar in Parastellung zum Arsenrest (Paratolylarsinsäure) wird die Giftigkeit der Substanz sehr stark erhöht, so daß erträgliche Dosen bei trypanosomeninfizierten Tieren nur eine vorübergehende

Paratolylarsin-
säureParanitrophenyl-
arsinsäureParanitrosophenylarsin-
säure

Verminderung der Erreger, aber keine Heilung der Erkrankung bewirken [*Plimmer* und *Thomson*¹⁾]. Dasselbe gilt von der mit der Nitro- [*Plimmer* und *Thomson*¹⁾] oder der Nitrosogruppe [*Karrer*¹⁾] in Parastellung zum Arsenrest substituierten Phenylarsinsäure.

Die durch Ersatz des einen Wasserstoffatoms der Amidogruppe durch den Acetylrest aus dem Atoxyl entstehende acetylierte Paraaminophenylarsinsäure (Acetarsanilsäure), das Arsacetin [Ehrlich³], Ehrlich und Bertheim¹] zeigt im Vergleich mit dem Atoxyl bei

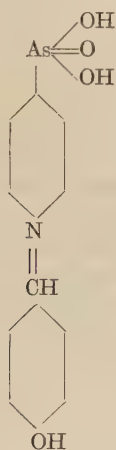


ziemlich unveränderten trypanociden und spirochäticiden Eigenschaften eine für manche Tierarten etwa um das Drei- bis Vierfache verminderte Toxizität [Ehrlich³ ⁷) ⁸) ⁹), Browning¹)²), Salmon²), Uhlenhuth und Woithe, Neisser⁴)⁵), Moore, Nierenstein und Todd⁶), Wendelstadt⁴), Levaditi³), Blumenthal und Jacoby²), Beck¹), Ehrlich und Hata, Harms, Morgenroth und Halberstaedter⁴), R. Neumann, Terry¹), Teichmann, Voegtlin und Smith²)⁴), Lehnhoff-Wyld)]. Für Pferde und Meerschweinchen wird durch Acetylierung des Atoxyls die Giftigkeit allerdings nicht herabgesetzt [Ehrlich³], dagegen wird dieses Substitutionsprodukt von manchen Tiergattungen, die gegenüber Atoxyl außerordentlich empfindlich sind, z. B. von Hunden, in größeren Mengen glatt ertragen [Moore, Nierenstein und Todd⁶), Siefke]. Im Gegensatz hierzu wird die Giftigkeit des atoxylsauren Quecksilbers durch die Acetylierung (Quecksilbersalz des Arsacetins) nicht herabgesetzt [Blumenthal und Jacoby²)]. Nach Iversen¹), Georgiewsky und Nomikosoff sowie Hata (bei Ehrlich und Hata) ist die Wirkung des Arsacetins beim Rückfallfieber des Menschen und bei der experimentellen Recurrensinfektion der weißen Maus derjenigen des Atoxyls etwas überlegen.

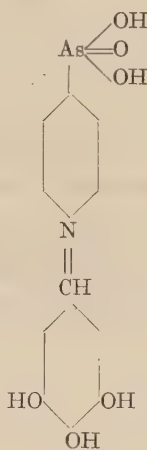
Der Wirkungsmechanismus des in vitro auch nur wenig wirksamen Arsacetins im infizierten Organismus ist offenbar derselbe wie der des Atoxyls, d. h. es wird wohl ebenfalls zu dem wirksamen Arsinoxid reduziert. Kurze Zeit nach der subcutanen Injektion des Arsacetins ist im Blute (beim Kaninchen) eine Leukopenie festzustellen, die aber nach einigen Stunden durch eine starke polynucleäre Leukocytose abgelöst wird [Corridi¹]. Ebenso wie das Atoxyl wird es rasch, und zwar vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden [Lockemann²)]. Offenbar greift das Arsacetin an denselben Chemoceptoren der Parasitenzelle an, da atoxylfeste Trypanosomenstämme durch Arsacetin ebensowenig wie durch Atoxyl noch beeinflusst werden [Ehrlich³)]. Ebenso wie dieses hat das Arsacetin aber auch starke Affinitäten zu gewissen Teilen des Zentralnervensystems, vor allem zum Sehnerven [Heymann, Eckard, Oppenheim, Hammes, Igersheimer⁵), Lefort]. Mäuse, die mit größeren Gaben dieses Präparates behandelt sind, werden zu künstlichen Tanzmäusen, d. h. sie drehen sich dauernd im Kreise, wobei jedoch das Gleichgewicht nicht gestört ist [Ehrlich³)]; nach

den pathologisch-histologischen Untersuchungen von *Röthig*^{1) 2)} sind bei diesen Tieren, welche diese Erscheinungen Monate, ja sogar etwa ein Jahr lang aufweisen können, Zellalterationen am Acusticuskern, im Tractus opticus und im Nervus vestibularis nachzuweisen. Trotzdem das Arsacetin im Tierversuch im allgemeinen viel günstiger wirkt und auch besser vertragen wird als das Atoxyl, hat es doch wegen der mit seinem Gebrauch verbundenen Gefahr der Sehstörungen keine umfassendere Anwendung bei Syphilis und Trypanosomeninfektionen des Menschen gefunden [Literatur siehe bei *Neisser*⁵⁾]. Vor allem hat sich bei der Behandlung der tropischen Schlafkrankheit herausgestellt, daß die unangenehme Eigenschaft des Atoxyls, unter Umständen eine Überempfindlichkeit der Patienten gegen nachfolgende Atoxylinjektionen hervorzurufen, beim Arsacetin in noch stärkerem Maße vorhanden ist; die Heilwirkungen werden dadurch sehr vermindert, die Gefahren der Anwendung aber in hohem Grade vermehrt.

Entsprechend dem Arsacetin wurden von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern sowie einer Reihe anderer Autoren noch zahlreiche weitere Derivate des Atoxyls durch Einführung von Radikalen an Stelle des einen oder beider H-Atome der NH_2 -Gruppe dargestellt und auf ihre Wirksamkeit gegenüber Spirochäten und Trypanosomen im Tierversuch geprüft [siehe insbesondere *Ehrlich*⁸⁾, *Neven*, *Jowett* und *Pyman*, *Breinl* und *Nierenstein*⁴⁾, *Blumenthal*⁹⁾ sowie die chemische Literatur]. Manche dieser Prä-



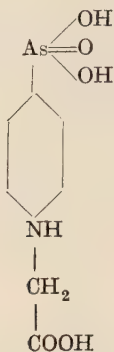
Paraoxybenzylidenarsanilsäure.



Trioxybenzylidenarsanilsäure.

parate, z. B. die Paraoxybenzylidenarsanilsäure [*Browning*^{1) 2)}, *Wendelstadt*⁴⁾], die Trioxybenzylidenarsanilsäure [*Ehrlich*⁸⁾, *Wendelstadt*⁴⁾], die Paraglycinphenylarsinsäure [*Ehrlich*⁸⁾, *Bertheim*⁴⁾, *Brown* und *Pearce*¹⁾, *Voegtlin* und *Smith*⁴⁾] und das von diesem sich ableitende Paraglycinophenylarsinoxid [*Beck*¹⁾], das Formylatoxyl [*Breinl* und *Nierenstein*⁴⁾] zeigten im Vergleich mit dem Atoxyl zwar zum Teil eine herabgesetzte Toxizität, in erträglichen Dosen aber auch nur eine gewisse vorübergehende Wirksamkeit bei Trypanosomeninfektionen. Atoxylharnstoff (Paracarbaminophenylarsinsäures Natrium, Arsuran) war bei der experimentellen Affensyphilis fast wirkungslos [*Neisser*⁵⁾]. Bei der Behandlung der Syphilis fand dagegen das von *Mouneyrat* dar-

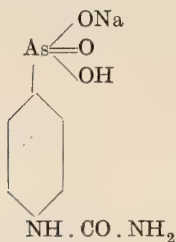
gestellte Benzolsulfatoxyl (4-Benzolsulfonylarsanilsaures Natrium), das unter dem Namen Hektin im Handel ist, sowie dessen Quecksilbersalz, das Hectargyre, be-



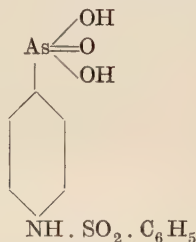
Paraglycinophenylarsinsäure.



Paraglycinophenylarsinoxyd.

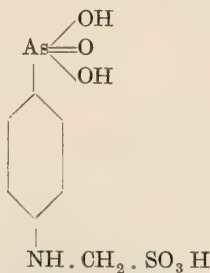


Atoxylharnstoff (Arsuran).



Benzolsulfatoxyl (Hektin).

sonders in Frankreich und Italien ausgedehnte Anwendung. [Literatur bei *Rehm*, *Neisser*⁵⁾, *Blumenthal*⁹⁾, *Schoull*.] Die experimentelle Erprobung an syphilitischen Kaninchen ergab aber weder bei präventiver noch bei therapeutischer Anwendung ermutigende

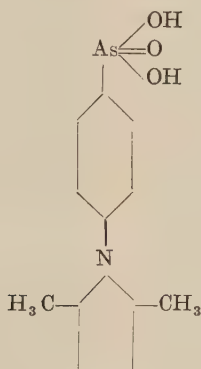


ω -Methylsulfonsäure der Paraaminophenylarsinsäure.

Resultate [*Truffi*⁵⁾; hinsichtlich der Ausscheidung vgl. *Bongrand*¹⁾]. Auch bei Malaria ist es offenbar nicht besonders wirksam [Literatur bei *Ziemann*¹⁾]. Außerdem bewirkt es, ebenso wie Atoxyl und andere Derivate der Phenylarsinsäure, Sehnervenschädigungen (*Lefort*). Die durch die Einführung des Natriumformaldehydbisulfits in das Atoxyl von *Abelin*⁵⁾ hergestellte ω -Methylsulfonsäure der Paraaminophenylarsin-

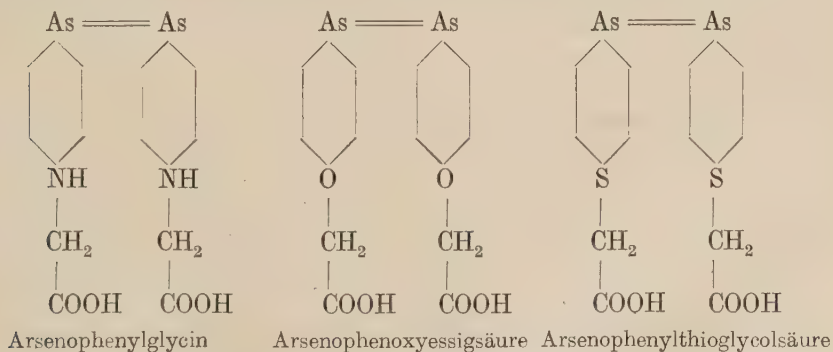
säure ist wesentlich weniger toxisch als das Atoxyl, hat aber auch eine herabgesetzte trypanocide Wirkung.

Bemerkenswert ist die Beobachtung *Ehrlichs*⁸⁾, daß die therapeutisch wertlose Dimethylpyrrolverbindung der Phenylarsinsäure, die er als „Ikterogen“ bezeichnete, schon nach Injektion kleiner Mengen bei Versuchstieren einen schweren, tödlich verlaufenden Ikterus hervorruft. Nach den Untersuchungen von *Goldmann*²⁾ kommt es nach den Ikterogeninjektionen infolge von Thrombenbildung in den Pfortaderästen zu anfangs miliaren Nekrosen, besonders an dem konvexen Leberrand, die je nach der Empfindlichkeit des Tieres und der Höhe der Dosis variieren. Die Herde, welche ursprünglich der Peripherie des Acinus angehören und konfluieren können, werden zum Teil bindegewebig organisiert, so daß die Leber dann das Bild einer diffusen Lebercirrhose darbietet (siehe auch *Ogata*).



(Dimethylpyrrolphenylarsinsäure.)

Eine gewisse Bedeutung für die Behandlung der Trypanosomeninfektionen, vor allem aber für den weiteren Ausbau der Arsentherapie der Protozoeninfektionen überhaupt, hat das durch starke Reduktion aus der Paraglycinphenylarsinsäure gewonnene *Arsenophenylglycin* (*Spirarsen*, *Spirarsyl*, Präparat Nr. 418) erlangt [*Ehrlich*⁶⁾ 7) 8) 9) 10)]. Es



zeigte sich nämlich, daß diese Substanz, sowie zwei weitere ähnlich gebaute Verbindungen, die *Arsenophenoxyessigsäure* (Präparat Nr. 559) und die

Arsenophenylthioglycolsäure (Präparat Nr. 435), welche sämtlich den Essigsäurerest enthalten, auf atoxylfeste Trypanosomenstämme noch einzuwirken vermögen [*Ehrlich*⁸), *Neven*, *Roehl*³), *Mesnil* und *Kérandel*, *Morgenroth* und *Halberstaedter*⁴), *Halberstaedter*⁴)]. *Ehrlich* schloß aus dieser Beobachtung, daß an dem Trypanosomenprotoplasma außer dem auf den dreiwertigen Arsenrest eingestellten Arsenoceptor noch andere Receptoren vorhanden sind, denen an dem Heilstoff weitere „sekundäre Haptophore“, also im vorliegenden Falle der auf den „Aceticozeptor“ abgepaßte Essigsäurerest entsprechen. Wenn nun auch, wie dies bei den atoxyl- und arsacetinfesten Trypanosomenstämmen der Fall ist, der Arsenozeptor in seiner Avidität abgeschwächt ist, so wird also ein solches Arsenikale doch von den Parasiten mittels dieser sekundären Haftgruppen verankert und kann zur Wirkung gelangen.]

Die Toxizität des Arsenophenylglycins für die verschiedenen Tierarten und auch für den Menschen ist im Vergleich mit anderen Arsenobenzolverbindungen (z. B. Arsenophenol oder Diaminoarsenobenzol) verhältnismäßig gering [*Ehrlich*⁸), *Wendelstadt*⁴), *Roehl*³), *Schilling*¹), *Mesnil* und *Kérandel*, *Breinl* und *Nierenstein*⁴)⁵), *Strong* und *Teague*, *Alt*¹), *v. Raven*¹)²), *Neisser*⁵)⁷), *Broden* und *Rodhain*⁷), *Voegelin* und *Smith*²)⁴) u. a.]. Gegenüber der Paraglycinphenylarsinsäure ist es für Mäuse nur 3·5mal giftiger, während das zugehörige Arsinoxid eine um das fünfzigfache gesteigerte Toxizität aufweist [*Ehrlich*⁸)]. Das im Vakuum aufbewahrte reine Präparat, in chemisch reinem, absolut sterilem Wasser gelöst, übt offenbar keine schädigende Wirkung auf das Zentralnervensystem, speziell auf den Opticus aus [*Wendelstadt*⁴), *Neisser*⁵)⁷), *Gonder*⁴)]. Nach den Mäuseversuchen von *Andreev*²) wird auch die Nierenfunktion durch erträgliche Dosen Arsenophenylglycin nicht beeinträchtigt. Dagegen wurden beim Menschen sonstige Organschädigungen, vor allem Magenstörungen, Ikterus, Kreislauf- und Herzstörungen, Abmagerung sowie Dermatitis, besonders nach stärkeren Dosen beobachtet [*Alt*¹), *G. Martin* und *Ringebach*¹)²), *Neisser*⁵)⁷), *Broden* und *Rodhain*⁷) u. a.]. Nach längerem Stehen an der Luft kommt es infolge der oxydierenden Wirkung des Luftsauerstoffes zu einer Umwandlung des ziemlich labilen Arsenophenylglycins, d. h. wohl zur Bildung von Paraglycinphenylarsinoxid, das bei Versuchstieren die charakteristischen Augenerscheinungen (Erblindungen) hervorruft [*Wendelstadt*⁴)]. Auch beim Menschen wurden nach Verwendung derartiger zersetzter Arsenophenylglycinlösungen mehrfach schwere Vergiftungserscheinungen, ja sogar einige Todesfälle beobachtet [*Neisser*⁷)]. Ein von *Oechslein* hergestelltes methyliertes Arsenophenylglycin (Arsenophenylmethylglycin), das ebenfalls eine starke Wirkung auf Trypanosomen entfaltet, soll sich gegenüber dem Arsenophenylglycin durch eine größere Stabilität auszeichnen.

Im Gegensatz zum Atoxyl und Arsacetin wird Arsenophenylglycin nach einmaliger Injektion beim Menschen und bei den meisten Tieren nur sehr langsam (im Verlauf von mindestens sechs bis acht Tagen) durch Nieren und Darm ausgeschieden; bei wiederholter Einspritzung tritt noch eine weitere Verlangsamung der Arsenausscheidung ein [*Fischer* und *Hoppe*¹), *Tendron*, *Schilling*¹), *Roehl*³), *Lockemann*²), *Neisser*⁵), *Broden* und *Rodhain*⁷), *Lehnhoff-Wyld*]]. In Anbetracht der individuell sehr verschiedenen Ausscheidungsverhältnisse ist daher das Präparat zur etappenweisen Behandlung mit kleineren Dosen wegen der kumulierenden Wirkung und der damit verbundenen Intoxikationsgefahr nicht ge-

eignet [Schilling und Jaffé, Neisser⁵⁾]). Nach den Angaben von Breinl und Nierenstein⁴⁾ soll im Gegensatz hierzu beim Hunde nach einer einmaligen Arsenophenylglycininjektion schon innerhalb 24 Stunden eine vollständige Ausscheidung des Arsenikale durch den Urin stattfinden. Ein Übertritt des parenteral einverleibten Arsenophenylglycins in das Zentralnervensystem und die Spinalflüssigkeit findet offenbar, wenigstens in nachweisbaren Mengen nicht statt, dagegen wird das Arsen in den übrigen Organen, besonders in Nieren und Leber, in recht erheblichen Mengen gespeichert [Levaditi und v. Knaffl-Lenz²⁾, Schilling und Naumann]. Auf die Antikörperbildung übt, wie die Versuchsergebnisse von Agazzi zeigen, das Arsenophenylglycin in erträglichen Dosen, ebenso wie Atoxyl und andere Arsenikalien, einen fördernden Einfluß aus.



Fig. 1.



Fig. 2.

Wirkung des Arsenophylglycins bei der experimentellen Naganainfektion des Kaninchens.

(Fig. 1: Tier am Tage der Injektion, erhält 0.04 g Arsenophylglycin pro Kilogramm intravenös [Dos. tol. = 0.22 g pro Kilogramm]; Fig. 2: Dasselbe Tier 14 Tage nach der Injektion.)

Das Arsenophenylglycin erwies sich bei den experimentellen Trypanosomeninfektionen (Tryp. brucei, gambiense, rhodesiense, evansi, equinum, equiperdum usw.) einiger kleiner Versuchstierarten (Mäuse, Ratten, Kaninchen, Affen) therapeutisch als außerordentlich wirksam; eine einmalige, gut erträgliche Dosis reichte hier noch bei starkem Parasitengehalt des Blutes zur Dauerheilung, zur Therapia sterilisans magna aus (s. Fig. 1 u. 2) [Leber, Wendelstadt⁴⁾, Roehl³⁾, Schilling¹⁾ ²⁾ ³⁾, Schilling und Jaffé, Löwenstein, Breinl und Nierenstein⁴⁾ ⁵⁾, Beck¹⁾, Mesnil und Kérandel, Campbell und Todd, Browning und M^cKenzie¹⁾, Zwick und Fischer, Strong und Teague, Terry¹⁾, Nissle²⁾, Mathis und Leger, Monfort, Plimmer und Fry, Voegtlin und Smith²⁾ ⁴⁾]. Bei Meerschweinchen und größeren Tieren, wie Hunden, Rindern, Pferden und Eseln, waren die Ergebnisse weniger günstig, wenngleich auch hier in einem Teil der Fälle nach einer oder mehreren Injektionen eine Dauerheilung

erzielt werden konnte [Roehl³], Breinl und Nierenstein⁵), Beck¹), Strong und Teague, Harms, Zwick und Fischer, Riegler und Popesco, Breisinger, Mathis und Leger, Jones). Durch Kombination mit anderen Trypanosomenheilmitteln, besonders mit Farbstoffen (Trypanblau, Trypaflavin, Tryparosan) und *Tartarus stibiatus* ließ sich die trypanocide Wirksamkeit des Arsenophenylglycins noch steigern (Tzuzuki¹), Broden und Rodhain⁷). Entsprechend der langsamen Ausscheidung des Mittels entfaltet es bei prophylaktischer Injektion eine erhebliche, in ihrer Dauer der Höhe der Dose entsprechende Schutzwirkung gegenüber einer nachträglichen Trypanosomeninfektion [Schilling¹), Roehl³), Mesnil und Kérandel, Duke]].

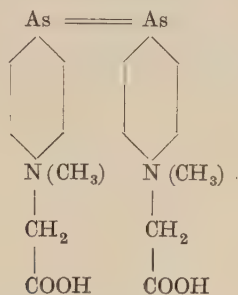
Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß das Arsenophenylglycin im Gegensatz zu den sonstigen Derivaten der Phenylarsinsäure auch gegenüber Ratten-trypanosomen (*Tryp. lewisii*) in vivo stark wirksam ist [Schilling¹), Uhlenhuth und Manteufel¹), Manteufel, Gonder²), Dobell]. Dagegen werden manche Trypanosomenarten, die sich durch eine besonders geringe Empfindlichkeit gegen Medikamente überhaupt auszeichnen, wie *Tryp. dimorphon* und vor allem *Tryp. congolense*, angolense und pecaui durch Arsenophenylglycin wenig oder gar nicht beeinflusst [Monfort, Broden und Rodhain⁷)].

Während also das Arsenophenylglycin hinsichtlich der trypanociden Wirksamkeit, wie auch die klinische Erprobung bei der menschlichen Schlafkrankheit, wenigstens bei frischen Fällen [Eckard, v. Raven¹)²), G. Martin und Ringenbach¹)²), Hodges¹)²), Aubert und Heckenroth¹)²)³), von der Hellen, Mouchet und Dubois¹), Uhlenhuth³), Zupitza¹), Zupitza und v. Raven, Broden und Rodhain⁷); Literatur siehe bei Neisser⁵)⁷), Broden und Rodhain⁷)] und manchen Trypanosomeninfektionen der Haustiere, vor allem der Beschälseuche der Pferde (Literatur bei Frei und Ackeret) zeigt, zweifellos einen gewissen Fortschritt gegenüber dem Atoxyl darstellt, erwies sich das Präparat bei den Spirochäteninfektionen dem Atoxyl nur wenig überlegen. Vor allem gilt dies für das Rückfallfieber, dessen Verlauf beim spontan erkrankten Menschen oder beim experimentell infizierten Versuchstier durch Arsenophenylglycin kaum beeinflusst wird [C. Fraenkel, Uhlenhuth und Manteufel¹), Ehrlich und Hata, Iversen⁵]]. Etwas günstiger liegen die Verhältnisse bei der Hühnerspirochätose, doch gelingt hier eine sofortige Sterilisierung nur bei Verwendung relativ hoher Arsenophenylglycindosen [Uhlenhuth und Manteufel¹), Ehrlich und Hata]. Bei der experimentellen Affen- und Kaninchensyphilis war zwar eine deutliche, aber verhältnismäßig langsame Heilwirkung und auch eine Schutzwirkung des Arsenophenylglycins zu konstatieren [Ehrlich und Hata, Neisser⁵)⁷]]. Durch Kombination mit Antimon (*Tartarus stibiatus*) läßt sich die spirochäticide Wirkung des Arsenophenylglycins wesentlich steigern, wie die Kaninchenversuche von Dubois zeigen. Bei der Syphilis des Menschen soll das Arsenophenylglycin außerordentlich wirksam sein, bei frühzeitiger Anwendung sogar die Abortivheilung mit einer einzigen Injektion ermöglichen; sein praktischer Wert soll, im Vergleich mit dem Salvarsan, vor allem darin liegen, daß es leicht löslich und ohne besondere Vorsichtsmaßregeln bequem und schmerzlos subcutan oder intramuskulär applizierbar ist [Neisser⁷)].

Bei Piroplasmosen erwies sich das Arsenophenylglycin im allgemeinen als wirkungslos [Nicolle und Ortona, Nicolle und Comte²), Yakimoff⁷), Skrodzki], ebenso bei Malaria [Ziemann¹]]. Auch gegenüber ultraviole Virusarten (Lyssa, Vaccine, Maul- und Klauenseuche) ist das Präparat nur wenig oder gar nicht wirksam [Friedberger und Jamamoto¹)²), Friedberger und Sachs, Miessner²]].

Wegen der nur schwer kontrollierbaren Ausscheidungsverhältnisse, der dadurch bedingten Intoxikationsgefahr (Ulrich, Scherschmidt) und schweren Dosierbarkeit

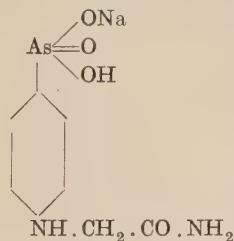
hat das Arsenophenylglycin weder bei der Schlafkrankheit noch bei der Syphilis des Menschen eine ausgedehnte Anwendung gefunden. Das gleiche gilt von der Arsenophenoxyessigsäure (Präparat Nr. 559), die in ihrer trypanociden Wirksamkeit dem Arsenophenylglycin nicht überlegen ist und schon in therapeutischen Dosen Nierenentzündungen hervorruft [*Broden und Rodhain*']. Auch die von *Oechslin* dargestellten



Arsenophenylmethylglycin

Diaminoarsenobenzolderivate, das Arsenophenylmethylglycin und die in ihren chemischen Zusammensetzung nicht näher bekannten Präparate O_1 und OK_1 [*Laveran*¹²⁾, *Laveran* und *Roudsky*⁴⁾, *Aubert*, *Mesnil* und *Motais*] sind offenbar nur vorübergehend zur Behandlung von Trypanosomeninfektionen verwendet worden.

Hierher gehört auch das neuerdings im *Rockefeller*-Institut in New York von *Jacobs* und *Heidelberger*²⁾ dargestellte und von *Brown* und *Pearce*¹⁾ 2) [siehe auch *Pearce* und *Brown*³⁾ 4) 5) sowie *Pearce*] auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen experimentell geprüfte Amid der Phenylglycinparaarsinsäure, das als Natriumsalz unter dem Namen *Tryparsamid* beschrieben ist



Tryparsamid

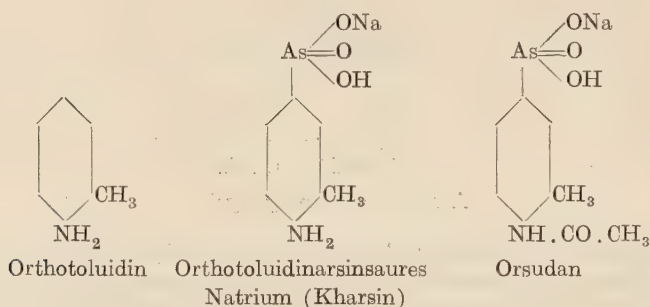
[siehe auch *Adler* sowie *Voegtlin* und *Smith*⁴⁾ 5)]. Diese nur wenig toxische, offenbar aber auch optocytrope Substanz erwies sich bei den experimentellen Trypanosomeninfektionen der Versuchstiere und auch bei der menschlichen Schlafkrankheit (*Pearce*)

angeblich als wirksam $\left(\frac{C}{T} = \frac{1}{8}\right)$. Demgegenüber geben aber *Leger* und *Tejera*, *Navarro-Martin*²⁾ sowie *Lefrou* und *Ouzilleau* an, daß es bei trypanosomeninfizierten Versuchstieren (Tryp. venezuelense, evansi, rhodesiense, brucei) und beim schlafkranken Menschen dem Atoxyl nicht oder nur kaum überlegen sei $\left(\frac{C}{T} = 1.2\right)$.

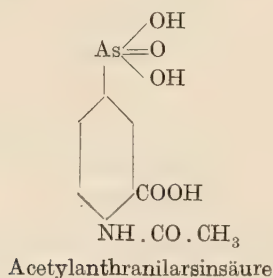
Bei Spirochäteninfektionen, und zwar bei *Recurrentis* (Ratten, Mäuse) und Syphilis (Kaninchen) konnte nur bei Anwendung großer Dosen Tryparsamid eine Beeinflussung

der Erreger, doch keine Heilung der Infektionen erzielt werden [Brown und Pearce²]. Trotzdem hat jedoch das Präparat, anscheinend mit gutem Erfolg, Eingang in die Therapie der Neurosyphilis gefunden (Lorenz, Loevenhart, Bleckwenn und Hodges).

Während die Einführung einer Methylgruppe in Orthostellung zur Amino- gruppe die Giftigkeit des Anilins herabsetzt (Orthotoluidin; Babel), wird die Toxizität des Atoxyls durch eine solche CH₃-Gruppe nicht vermindert, sondern erhöht (Jowett und Pyman, Breinl und Nierenstein⁴). Diese Verbindung, das Kharsin, sowie das daraus gewonnene etwas weniger giftige acetylierte Produkt, das Orsudan, haben angeblich keine therapeutische Wirksamkeit bei der Naganainfektion der Ratte;



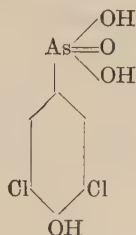
dagegen soll es durch Orsudan beinahe ebenso prompt wie mit Atoxyl gelingen, bei Ratten und Meerschweinchen, die mit Trypanosoma equiperdum oder gambiense infiziert sind, die Parasiten zum Verschwinden zu bringen. Neben ihrer allgemeinen Giftigkeit haben aber beide Präparate, besonders auch das Orsudan, eine außerordentlich starke Affinität zum Sehnerven, so daß die meisten der erfolgreich behandelten Tiere erblinden (Breinl und Nierenstein⁴). Die durch Oxydation der Methyl- gruppe aus dem Orsudan entstehende Acetylanthranilarsinsäure (Arsanthran = Natrium-



salz) hat bei der experimentellen Affensyphilis weder im Schutz- noch im Heilversuch irgendwelche Wirkung auf den Infektionsverlauf erkennen lassen (Neisser⁵).

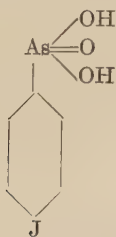
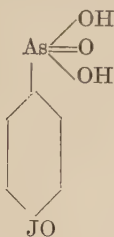
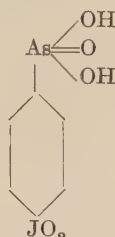
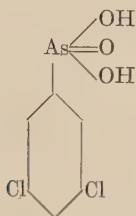
Durch die Einführung von Halogensubstituenten in das Phenylarsinsäuremolekül wird die parasiticide Fähigkeit der Substanzen zwar erheblich gesteigert; Hand in Hand damit geht aber auch eine wesentliche Erhöhung der Toxizität [Blumenthal und Jacoby², Jowett und Pyman]. Immerhin konnte aber die wichtige Feststellung gemacht werden, daß manche Halogenderivate der Phenylarsinsäure, z. B. die Dichlor-

phenolarsinsäure im Vergleich mit der Ausgangssubstanz eine intensivere Wirkung auf Spirochäten, speziell die Erreger des Rückfallfiebers, ausüben, wobei jedoch die trypanocide Funktion fast vollkommen verschwinden kann (*Ehrlich* und *Hata*, *Lehnhoff-Wyld*). Dies gilt vor allem auch für die halogenierten Arsenoverbindungen (*Ehrlich*

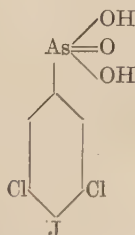


Dichlorphenolarsinsäure

und *Hata*, *Lehnhoff-Wyld*). *Ehrlich* (siehe bei *Ehrlich* und *Hata*) nimmt an, daß durch den Eintritt des Halogens einerseits die Avidität des Arsenrestes verringert wird so daß derselbe durch den Arsenzeptor der Parasiten in sehr vermindertem Maße oder gar nicht mehr aufgenommen wird, daß aber andererseits die Verbindung durch einen Halogenzeptor der Spirochäten, dessen Vorhandensein man aus den Erfolgen der Jodtherapie bei Syphilis bereits vermuten konnte, primär verankert wird. Erwähnenswert ist die Feststellung, daß die p-Jod- und p-Jodoso-phenylarsinsäure sowie vor allem die Dichlorphenylarsinsäure und die 3,5-Dichlor-4-Jodphenylarsinsäure

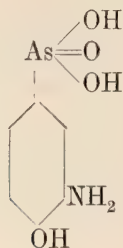
Parajodphenylarsin-
säureParajodosophenylarsin-
säureParajododiphenylarsin-
säure

Dichlorphenylarsinsäure

3,5-Dichlor-4-Jodphenyl-
arsinsäure

bei Mäusen Ikterus hervorrufen, während die p-Jodophenylarsinsäure diese Wirkung nicht zeigt. Diese ikterusbewirkende Eigenschaft der Halogensubstitutionsprodukte der Phenylarsinsäure ist stärker als diejenige des oben erwähnten „Ikterogens“ und wächst offenbar mit der Anzahl der Halogenatome [*Karrer*³⁾ *4)*].

Von den doppeltsubstituierten Derivaten der Phenylarsinsäure hat in der Folgezeit die Metaaminoparaoxyphenylarsinsäure als Ausgangssubstanz für das Salvarsan die größte Bedeutung erlangt. Von der oben erwähnten Feststellung ausgehend, daß die Oxyphenylarsinsäure und ihre Reduktionsprodukte, das Paraoxyphenylarsinoxyd und das Paraarsenophenol auch bei der Recurrensinfektion der Maus eine gewisse günstige Beeinflussung auszuüben vermögen, hat *Ehrlich* auf Grund seiner Erfahrungen bei den Benzidinfarbstoffen versucht, durch Einführung eines weiteren Substituenten in Orthostellung zur salzbildenden (OH)-Gruppe eine Erhöhung der Wirksamkeit ohne gleichzeitige Steigerung der Toxizität zu erreichen. Im Verlauf dieser Untersuchungen zeigt es sich, daß der Aminorest in Orthostellung zur Hydroxylgruppe ein eutherapeutisches Maximum darstellt. Die so erhaltene Amidophenolarsinsäure (Paraoxymetaaminophenylarsinsäure) (Präparat *Ehrlich* Nr. 593) besitzt speziell bei Spirochäteninfektionen eine außerordentlich starke Wirkung. Der chemotherapeutische Index bei der Recurrensinfektion der weißen Maus beträgt etwa $\frac{1}{2}$; das Mittel besitzt daher bei dieser Infektion beinahe die-



Paraoxymetaaminophenyl-
arsinsäure.

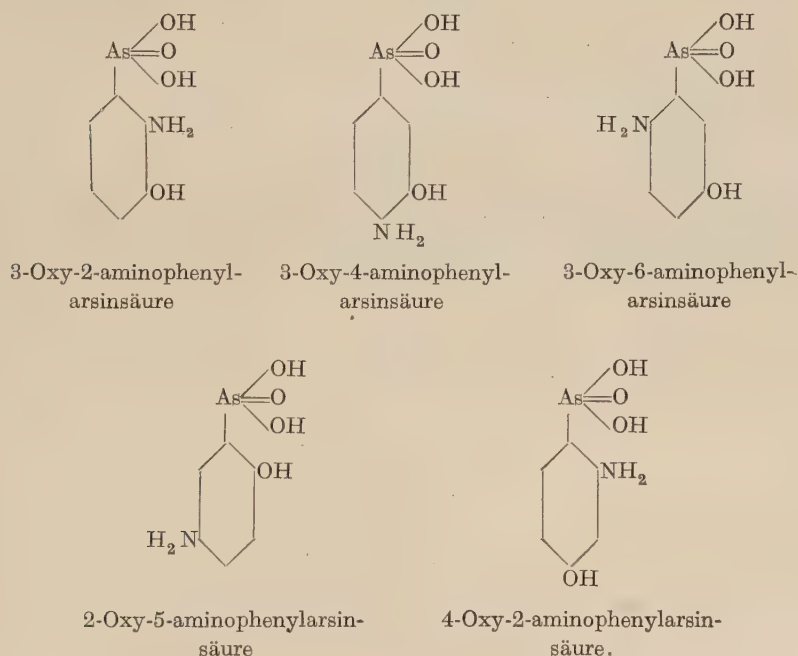


Paraoxymetaaminophenyl-
arsinoxyd.

selbe Wirksamkeit wie die entsprechende Arsenoverbindung, das Salvarsan (siehe folgende Abschnitte). Bei dem daraus durch Reduktion gewonnenen Amidophenolarsinoxyd ist das Verhältnis günstiger ($\frac{C}{T}$ bei Recurrens etwa $\frac{1}{2,5}$); dieses Präparat besitzt, wie auch die Versuche bei Hühnerspirochätose ($\frac{C}{T} = \frac{1}{20}$, gegenüber Atoxyl = $\frac{1}{2}$, Arsacetin = $\frac{1}{3,3}$), und bei Kaninchensyphilis ($\frac{C}{T} = \frac{1}{5}$) zeigen, eine außerordentlich starke spirochäticide Wirksamkeit [*Ehrlich* und *Hata*, *Fourneau*³⁾, *Levaditi* und *Navarro-Martin*¹⁾]. Auch bei Trypanosomen (Mäuse, Meerschweinchen) erwiesen sich die beiden Substanzen den übrigen Abkömmlingen der Phenylarsinsäure weit überlegen ($\frac{C}{T}$ bei Tryp. rhodesiense und brucei etwa $\frac{1}{5}$) [*Fourneau*³⁾, *Voegtlin* und *Smith*²⁾ 3) 4) 5), *Navarro-*

Martin^{1) 2)}, *Navarro-Martin* und *Stefanopoulo*^{1) 2)}]. In Anbetracht der unangenehmen neurotrophen Erscheinungen, die die Präparate im Tierversuch bewirken („Tanzmäuse“), die aber neuerdings von *Fourneau*³⁾, *Navarro-Martin*^{1) 2)} u. a. bestritten und auf Verunreinigungen der Operationsnummern (siehe oben S. 56) zurückgeführt werden, hat *Ehrlich* auf eine Erprobung beim Menschen verzichtet*). Dagegen ist in der letzten Zeit auf Veranlassung von *Fourneau* durch verschiedene Ärzte die subcutan applizierbare Amidophenolarsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 189) bei Framboesie, Syphilis, Ulcus tropicum mit gutem Erfolg versucht worden [*Fournier*, *Guénot* und *Schwartz*, *Beurnier* und *Clapier*^{1) 2)}]. Bei der Schlafkrankheit soll es dem Atoxyl überlegen sein [*Clapier*²⁾, *Blanchard* und *Lefrou*].

Fourneau und *Navarro-Martin* haben auch verschiedene der schon von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern dargestellten Isomeren der Paraoxymetaaminophenylarsinsäure auf ihre Wirksamkeit bei der naganainfizierten Maus vergleichend geprüft:

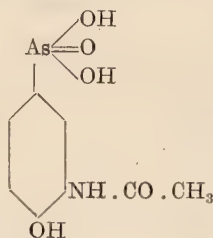


3-Oxy-2-aminophenylarsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 218), 3-Oxy-4-aminophenylarsinsäure (Nr. 248), 3-Oxy-6-aminophenylarsinsäure (Nr. 242), 2-Oxy-5-aminophenylarsinsäure (Nr. 224) und 4-Oxy-2-aminophenylarsinsäure (Nr. 258). Dabei zeigte sich,

*) Hinsichtlich der pharmakologischen und toxischen Wirkungen des Amidophenolarsinoxydes s. S. 176; vgl. insbesondere *J. M. Smith*, *Queyrat*¹⁾, *Cousin*, *de Myttenaere*, *Cheinnisse*¹⁾, *Hunt*, *Hooper*, *Kolls* und *Wright*, *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾, *Pomaret*⁴⁾ ⁵⁾ ⁶⁾ ⁷⁾.

daß die Paraoxymetaaminophenylarsinsäure bei weitem am wirksamsten ist. Eine gewisse therapeutische Wirksamkeit besaßen die Präparate Nr. 218 ($\frac{C}{T} = \frac{1}{2.5}$) und Nr. 242 ($\frac{C}{T} = \frac{1}{2}$), dagegen war bei den drei anderen Verbindungen (Nr. 224, 248 und 258) eine deutliche Wirkung nur bei Verwendung der erträglichen Höchstmenge oder gar toxischer Dosen feststellbar. Interessant ist vor allem, daß die 3-Oxy-4-aminophenylarsinsäure, in deren Molekül also die Substituenten an denselben Stellen wie bei der Paraoxymetaaminophenylarsinsäure, nur gegenseitig vertauscht, eingeführt sind, viel toxischer und bedeutend weniger wirksam ist als diese. Da sowohl in der 3-Oxy-4-aminophenylarsinsäure, wie auch in der 4-Oxy-3-aminophenylarsinsäure der „Orthoamidophenolozeptor“ vorhanden ist, spricht diese Beobachtung gegen die Annahme *Ehrlichs*, daß diese Gruppierung ausschließlich für die gesteigerte spirochäticide Wirksamkeit der 4-Oxy-3-aminophenylarsinsäure verantwortlich zu machen ist. Vielmehr ist außerdem die Stellung der Substituenten zum Arsenrest offenbar von ausschlaggebender Bedeutung für die Verteilung der Substanz im Organismus. Eine Neurotropie konnten *Fourneau* und *Navarro-Martin* nur bei der 4-Oxy-2-aminophenylarsinsäure (Präparat Nr. 258) feststellen.

Das Acetylderivat der Paraoxymetaaminophenylarsinsäure (Präparat *Ehrlich* Nr. 594; Präparat *Fourneau* Nr. 190) soll sich, wie die Untersuchungen von *Levaditi* und *Navarro-Martin*¹⁾ 2), *Fournier*, *Levaditi*, *Navarro-Martin* und *Schwartz* sowie *Levaditi*, *Navarro-Martin*, *Fournier*, *Guénot* und *Schwartz* zeigen, durch Haltbarkeit, leichte Löslichkeit, geringe Toxizität und starke spirochäticide Wirkung bei der experimentellen Kaninchen- und Affensyphilis sowie bei der originären Kaninchenspirochätose auszeichnen. Interessant ist vor allem die Angabe der Autoren, daß diese Substanz, die als S t o



Stovarsol.

varsol im Handel ist (*Poulenc frères*, Paris), nicht nur bei subcutaner Injektion, sondern auch bei peroraler Applikation außerordentlich wirksam ist ($\frac{C}{T} = \frac{1}{2}$), da sie, wie chemisch nachgewiesen wurde, durch die Darmschleimhaut rasch und in beträchtlicher Menge resorbiert wird (siehe auch *Lévy-Bing* und *Férond*). Beim Menschen genügte die tägliche Gabe von 1–2 g per os (Gesamtmenge 14–16 g), um eine rasche Vernarbung der Primäraffekte und ein schnelles Verschwinden der Spirochäten aus den Schankern zu bewirken. Durch präventive stomachale Anwendung von zweimal 2 g des Präparates nach Verimpfen hochvirulenten Materials (2 $\frac{1}{2}$ und 16 Stunden nach der Infektion) wurde beim Menschen der Ausbruch einer syphilitischen Erkrankung (Affenkontrolle) verhindert [siehe auch *Baermann*²⁾]. Hinsichtlich der

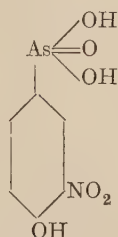
spirochätideen Wirkung (*Spirochaeta gallinarum*) vgl. *Pomaret*¹⁰⁾ 11), *Pomaret* und *Benoit*, *Sézary* und *Pomaret*²⁾, *Petrovitch-Halyestka*.

Das neuerdings in Frankreich bei der Behandlung der Syphilis angeblich mit gutem Erfolg zur Anwendung kommende Acetylarsan (siehe *Chatellier*, *Mahoux* und *Valdigué*, *Laurent*) stellt das Diäthylamin- $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ Salz der eben genannten Oxyacetylaminophenylarsinsäure dar (20% As-Gehalt). Es soll nach intramuskulärer Injektion (0.75 bis 1.5 g) weder lokale Schmerzhaftigkeit noch sonstige Nebenerscheinungen hervorrufen und sehr rasch (nach 36 bis 48 Stunden) vollständig ausgeschieden werden.

Von *Fourneau* und *Navarro-Martin* wurden außerdem noch die 3-5-Diamino-4-phenylarsinsäure (Präparat *Fourneau* Nr. 227) und deren Mono- (Nr. 225) und Diacetylderivat (Nr. 226) im Tierversuch geprüft. Eine therapeutische Bedeutung kommt diesen Verbindungen, die mit Ausnahme von Nr. 227 neurotrophe Eigenschaften besitzen, offenbar nicht zu. Das gleiche gilt auch von der Parabenzoylurethan-3-amino-4-oxyphenylarsinsäure (Nr. 228), von der 4-Aminobenzoyl-3-aminooxyphenylarsinsäure (Nr. 229), der Metabenzoylurethanaminooxyphenylarsinsäure (Nr. 231) und der Metaaminobenzoylaminooxyphenylarsinsäure (Nr. 232), die sämtlich von denselben Autoren dargestellt wurden und der Vollständigkeit halber erwähnt seien.

Wird an Stelle der amphoteren Aminophenolgruppierung die stark elektro-negative Sulfogruppe in den Benzolring der Phenylarsinsäure eingeführt (z. B. 4-Sulfo-phenylarsinsäure), so wird sowohl die Toxizität, als auch die parasitotrope Wirkung herabgesetzt. Dagegen unterscheidet sich das 3-Amino-4-oxyphenylarsinsulfid, bei welchem ein S-Atom an der As-Gruppe verankert ist, hinsichtlich seines chemotherapeutischen Wertes nur kaum vom 3-Amino-4-oxyphenylarsinoxyd. Wenn jedoch mehr als ein am Arsen verankertes O-Atom (bei Phenylarsinsäuren) durch Schwefel ersetzt wird (fünfwertiges Di- und Trisulfid), so ändert sich das biologische Verhalten, d. h. die Toxizität und die parasiticide Wirksamkeit erfahren eine Steigerung (*Voegtlin*, *Johnson*, *Dyer* und *Thompson*).

Die als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Amidophenylarsinsäure dienende Metanitroparaoxyphenylarsinsäure ist wesentlich toxischer als jene und hat in erträglichen Mengen bei trypanosomen- oder spirochäteninfizierten Versuchstieren



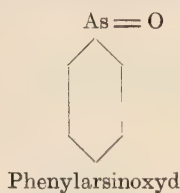
Metanitroparaoxyphenylarsinsäure

keine therapeutische Wirkung (*Schamberg*, *Raiziss* und *Kolmer*). Auf diese Substanz, die als Verunreinigung in Salvarsanpräparaten in Betracht kommt, wird weiter unten (s. S. 178) noch zurückzukommen sein.

Aus allen diesen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirksamkeit bei den Abkömmlingen der Phenylarsinsäure und den durch Reduktion aus diesen

gewonnenen entsprechenden Arsinoxyden und Arsenoverbindungen ergibt sich also, daß den Substituenten am Ring hinsichtlich der Verteilung der Substanzen im Organismus einerseits und ihrer parasitociden Wirkung andererseits eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Die Amino- sowie die Oxygruppe haben besonders in Parastellung zum Arsenrest einen die Giftigkeit des Gesamtmoleküls vermindernenden, seine therapeutischen Eigenschaften erhöhenden Effekt. *Ehrlich* nimmt, wie bereits erwähnt, an, daß diese begünstigende Wirkung der paraständigen Gruppierung ebenfalls auf ein chemisches Verankerungsprinzip des betreffenden Radikals zurückzuführen ist, d. h., daß also nicht nur der Arsenrest, sondern auch gewisse andere Seitenketten für die Fixierung des Moleküls im Parasitenprotoplasma verantwortlich sind („sekundäre Haptophore“). Im Gegensatz zu diesen eutherapeutisch wirkenden Gruppierungen, vor allem der OH- und NH₂-Gruppe, wirken andere Substituenten, insbesondere die CH₃-, NO- und NO₂-Gruppe, wie *Ehrlich* dies ausdrückt, dystherapeutisch, d. h. sie steigern die Organotropie der Substanz unter gleichzeitiger Herabsetzung oder vollständiger Aufhebung ihrer parasitociden Eigenschaften. Die Verteilung und damit auch die therapeutische Wirksamkeit der Derivate der Phenylarsinsäure wird also im wesentlichen durch den Charakter der Seitenketten bestimmt.

Mit dieser Betrachtungsweise stehen die neueren Untersuchungsergebnisse von *Voegtlin* und *Smith*^{2) 4)} nicht vollständig im Einklang. Diese beiden Autoren fanden nämlich, daß das Phenylarsinoxyd (Reduktionsprodukt der Phenylarsinsäure), auf



den Arsengehalt berechnet, zwar beinahe doppelt so toxisch ist, wie die arsenige Säure, daß aber das Paraaminophenylarsinoxyd (Reduktionsprodukt des Atoxyls) eine noch um das Zweieinhalbfache größere Toxizität, aber keine entsprechend höheren trypanociden Eigenschaften besitzt. Nach den Untersuchungen von *Voegtlin* und *Smith*^{2) 4)}, die allerdings mit den Befunden sämtlicher anderer Autoren in Widerspruch stehen, würde also die therapeutische Wirksamkeit des Phenylarsinoxydes diejenige des Paraaminophenylarsinoxydes um mehr als das Doppelte übertreffen.

Demgegenüber geben *Jeanselme* und *Pomaret*^{1) 2) 3)} [siehe auch *Pomaret*^{1) 2) 3) 4) 5)}] allerdings zu, daß der NH₂-Gruppe eine wichtige Rolle bei der Verankerung der Phenylarsinsäurederivate an die Parasitenzelle zukommt. Dagegen stehen diese Autoren auf dem Standpunkt, daß die OH-Gruppe dystherapeutisch wirke, da durch ihren Eintritt in das Molekül der Phenylarsinsäure die Verbindung Phenolcharakter annehme und es dadurch nach intravenöser Injektion zu Ausfällungen von Blutproteinen und zu Schockerscheinungen infolge dieser Störung des kolloiden Gleichgewichtes des Blutplasmas komme.

Bemerkenswert ist, daß es, wenigstens nach den Arbeiten *Ehrlichs* und der meisten übrigen Forscher, durch keine Substitution gelungen ist, die neurotropen Eigenschaften der Phenylarsinsäure (Opticusschädigung, Tanzmäuse) unter Erhaltung der parasitociden Eigenschaften auszuschalten, daß dagegen die Arsenoverbindungen wenigstens in den therapeutisch in Betracht kommenden Mengen diese Wirkung nicht entfalten. Diese zwischen den kristallinen Phenylarsinsäuren und Arsinoxyden einerseits, den nicht kristallinisch herstellbaren Arsenobenzolverbindungen andererseits bestehenden Unterschiede hinsichtlich der Affinitäten für bestimmte Organe sind grundlegend für die weitere Entwicklung der Chemotherapie geworden.

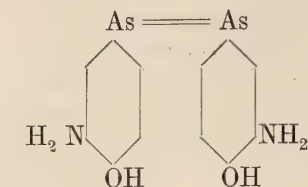
Wichtig ist endlich die Feststellung, daß bei den Derivaten der Phenylarsinsäure manche Substituenten lediglich das Verhältnis der bei Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen wirksamen Dose zur erträglichen Menge im positiven oder negativen Sinn beeinflussen, daß dagegen durch andere Seitenketten die Parasitotropie der Substanzen eine durchgreifende Veränderung erfährt. Während z. B. durch die Einführung des Acetylrestes in das Molekül des Atoxyls, dessen therapeutische Brauchbarkeit durch Herabsetzung der Toxizität zwar gesteigert wird, seine parasitocide Wirksamkeit in qualitativer Hinsicht jedoch dieselbe bleibt, hat es sich gezeigt, daß die Halogenderivate, besonders aber die Paraoxymetaaminosubstitutionsprodukte der Phenylarsinsäure auf Spirochäten eine viel stärkere Wirkung als auf Trypanosomen ausüben, also eine qualitative Veränderung, welche durch die chemische Natur der Substituenten bedingt ist, erfahren. Diese Erkenntnis, daß bestimmten Mikroorganismen spezifische Affinitäten zu bestimmten Gruppierungen zukommen und daß es durch geeignete chemische Modellierung des Phenylarsinsäuremoleküls möglich ist, die Spirochätotropie, unter Umständen auf Kosten der trypanociden Eigenschaften zu steigern, bildet zusammen mit den bereits erwähnten Untersuchungen *Ehrlichs* über die Konstitution und die Wirkungsweise des Atoxyls die Grundlage der modernen Syphilistherapie.

VI. Allgemeines über Salvarsan und dessen Derivate.

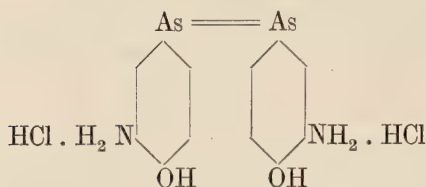
Durch vergleichende experimentelle Erprobung am syphilitischen Kaninchen, bei der recurrensinfizierten Maus und bei der Spirochätose der Hühner konnte *Ehrlich* im Jahre 1909 feststellen, daß die durch Reduktion der Paraoxymetaaminophenylarsinsäure gewonnene, in Wasser nicht lösliche sogenannte Salvarsanbase, das 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzol (Präparat *Ehrlich* 592) sowie dessen wasserlösliches Chlorhydrat, das Salvarsan (Präparat *Ehrlich* 606*) gegenüber den zahlreichen anderen

*) Als während des Weltkrieges 1914–1918 die Ausfuhr von Medikamenten aus Deutschland nach den feindlichen Ländern unterbunden war, suchten die Ententestaaten durch eigene Fabrikation ihren Bedarf an Salvarsan zu decken. Von diesen Ersatzpräparaten, welche unter verschiedenen Namen in den Handel kamen und zum

in gleicher Weise geprüften aromatischen Arsenverbindungen eine maximale Spirochätotropie bei relativ niedriger Toxizität besitzen [*Ehrlich* und *Hata*,



Salvarsanbase (Präparat 592)



Dichlorhydrat des Salvarsans (Präparat 606)

Ehrlich und *Bertheim*⁵⁾]. Im Anschluß an diese entscheidende Feststellung *Ehrlichs* und seiner Mitarbeiter, welche, wie in den folgenden Abschnitten gezeigt werden soll, in der Folgezeit durch die Arbeiten zahlreicher Autoren vollinhaltlich bestätigt und weiter ausgebaut wurde, fand dieses Präparat nach einigen tastenden Vorversuchen an Paralytikern (*Alt*²⁾), und nach Erprobung in vielen Kliniken vom Jahre 1910 ab bei der Behandlung der Spirochäteninfektionen des Menschen, vor allem der Syphilis ausgedehnte Anwendung. Die schon in den Tierversuchen zutage getretene außerordentlich starke und schnell sich zeigende Wirksamkeit sowie seine gute Verträglichkeit sicherten ihm innerhalb kürzester Zeit den ersten Platz unter den antisypilitischen Heilmitteln. Allgemein ist heute anerkannt, daß das Salvarsan wie kein anderes vordem bekanntes Mittel rasch die Ansteckungsfähigkeit der Syphilis be-

Teil heute noch vertrieben werden, hat nur das in verschiedenen Fabriken der Vereinigten Staaten von Nordamerika hergestellte und dort offiziell als „Arsphenamin“ bezeichnete Produkt eine größere Verbreitung gefunden. Von den übrigen ausländischen Produkten haben sich das kanadische „Diarsenol“, das englische „Kharsivan“, das italienische „Jacol“, das russische „Arsol“, die französischen Präparate „Arsénobenzène“, „Arsénobenzol“ und „Arsenobillon“ sowie die in Japan fabrizierten Salvarsanimitationen „Arsaminol“, „Tanvarsan“ und „Arsemin“ im Vergleich mit dem deutschen Salvarsan (Farbwerke vorm. *Meister Lucius & Brüning*, Höchst a. M.) nur zum Teil als ebenbürtig erwiesen. Die Präparate waren teils giftiger, teils schlechter verträglich oder weniger wirksam als die deutschen Original-Salvarsane. Dasselbe gilt für die entsprechenden ausländischen Ersatzpräparate des Neosalvarsans, das „Neoarsphenamin“, das „Neodiarsenol“, das „Neokharsivan“, das „Novarsenobenzol“, das „Neojacol“ [siehe *Cazzani*, *Contardi* und *Cazzani*¹⁾], das Rhodarsan (*Camous*) usw.

seitigt und viele Kranke im ersten Beginn der Erkrankung im Sinne einer Sterilisatio magna vollständig heilt. Zwar ist die Zeit noch zu kurz, um ein endgültiges Urteil über den Einfluß der Therapie mit Arsenobenzolderivaten auf den Verlauf der Syphilis im Volkskörper, namentlich auf die Verhütung der sogenannten postsyphilitischen Erkrankungen und der Spätles innerer Organe zu fällen. Aber schon jetzt kann uneingeschränkt behauptet werden, daß das Salvarsan ein unentbehrliches Mittel bei der Behandlung der Syphilis geworden und von dauerndem Wert für die Therapie dieser Infektion ist. Darüber kann kein Zweifel mehr bestehen.

Entsprechend den Ergebnissen der *Ehrlich-Hataschen* Tierversuche erwies sich das Salvarsan auch bei dem durch die verschiedenen Arten von *Recurrent Spirochäten* hervorgerufenen Rückfallfieber [*Iversen*²⁾ ⁴⁾, *Ardin-Delteil*, *Brodski*, *Billet* und *Grénier* und andere, Literatur siehe bei *Lorentz*]; ferner bei verschiedenen anderen Spirochäteninfektionen des Menschen, vor allem bei der tropischen *Framboesie* [*Nichols*²⁾ ³⁾, *Strong*¹⁾ bis ⁴⁾, *Alston*, *Flu*, *Rost*, *Castellani*²⁾, *Cockin*, *Castelli*^{3a)}, *van den Branden* und *Dubois*, *Goodman*¹⁾, ²⁾, *Gutierrez*, *Schamberg* und *Klauder*, *Winckel*, u. a.], der Rattenbißkrankheit (*Hata*, *Futaki*, *Takaki*, *Taniguchi* und *Osumi*, *Ishiwara*, *Ohtawara* und *Tamura*, *Sakurane*, *Biggs*, *Burton-Fanning*, *Rietti*, *Oda*, *Low* und *Cockin* u. a.) und den durch Spirochäten zusammen mit fusiformen Bacillen bedingten Infektionen (*Plaut-Vincent*sche Angina, *Stomatitis ulcerosa* und *pyorrhoea*, *Ulcus tropicum*) [*Gerber*¹⁾ bis ⁴⁾, *Rodenwaldt*, *Werner*⁴⁾, *Hallenberger*, *Kolle*⁴⁾, *B. Kritchevsky*, *Kolmer*⁶⁾ u. a.; siehe dagegen *Schüffner*; Literatur bei *Kranz* und *Falck*] als ein außerordentlich rasch und sicher wirkendes Heilmittel. Von den durch Salvarsan beeinflussbaren Spirochätenkrankheiten der Haustiere ist neben der Hühner- und Gänse-spirochätose (*Ehrlich* und *Hata*, *Hauer*, *Dschunkowsky*, *Castelli*³⁾, *Schaburov*) vor allem die originäre Kaninchenspirochätose zu erwähnen [*Levaditi*, *Marie* und *Isaicu*, *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus*, *Klarenbeck*⁴⁾]. Beim Gelbfieber und bei der *Weilschen* Krankheit, die beide auch Spirochäteninfektionen sind, ist indessen Salvarsan ebenso wie auch Atoxyl ohne therapeutische Wirkung [*Noguchi*²⁾, *Hübener* und *Reiter*, *Uhlenhuth* und *Fromme*¹⁾ ²⁾, *Inada*, *Ido*, *Hoki*, *Kaneko* und *Ito*, *Inada*, *Ido*, *Kaneko*, *Hoki*, *Ito*, *Wani* und *Okuda*]. Auch bei Trypanosomeninfektionen, speziell bei der durch das Trypanosoma gambiense und Trypanosoma rhodesiense verursachten Schlafkrankheit des Menschen, besonders in deren erstem Stadium hat Salvarsan eine erhebliche Wirksamkeit, die allerdings diejenige des Atoxyls im allgemeinen nicht erreicht [*Brodin*, *Rodhain* und *Corin*, *Mouchet* und *Dubois*²⁾, *van den Branden* und *Dubois*, *Lurz*, *Zupitza*²⁾ u. a.]. Eine besondere Bedeutung hat das Salvarsan weiterhin bei der Behandlung der Malaria, besonders der Malaria tertiana erlangt [Literatur siehe bei *Ziemann*¹⁾]. Als erste haben *Nocht* und *Werner* die starke Wirksamkeit der Arsenobenzolderivate bei dieser

Infektionskrankheit festgestellt. Von theoretischer und praktischer Wichtigkeit ist die von diesen Autoren sowie von *Bilfinger* erkannte Tatsache, daß chininfeste Malaria plasmodien durch die Salvarsanbehandlung ihre Resistenz gegen Chininpräparate verlieren, daß also auch solche Malariafälle, die durch eine Chininzufuhr nicht mehr gebessert werden, durch eine Salvarsanbehandlung geheilt oder wenigstens derart beeinflußt werden, daß sie auf Chinin wieder reagieren. Bei Malaria quartana bewirkt Salvarsan selbst in sehr hohen Dosen (0·8 g) nur ein vorübergehendes Verschwinden der Plasmodien aus dem Blut, bei Malaria tropica werden nur die asexuellen Formen wirksam beeinflußt [*Iversen* und *Tuschinski*, *Iversen*³⁾, *Nicollé* und *Conseil*]. Bei Kala Azar zeigte es keinen nennenswerten Einfluß [*Caryophyllis* und *Sotiriades*¹⁾ 2), *Basile*, *Longo*, *Nicollé*, *Cortesi* und *Lévy*, *Christomanos*]. Bei der experimentellen Lambliose der Maus hat sich das Salvarsan (intravenöse Injektionen) als wirksam erwiesen (*Yakimoff*, *Wassilevsky* und *Zwietkoff*), wohingegen es bei menschlicher Lambliose selbst in Kombination mit Emetin unwirksam blieb (*Ravaut* und *Krolunitzky*). Bei Amöbenruhr soll dagegen diese kombinierte Therapie in 80% der Fälle Dauerheilungen bewirken. Nach *Ioannidès* soll Salvarsan auch bei der Bilharziakrankheit eine erhebliche Wirkung besitzen und zu Dauerheilung führen; durch *Conor* sowie *Fülleborn* und *Werner* konnte diese Angabe jedoch nicht bestätigt werden. Bei der experimentellen Echinokokkeninfektion des Kaninchens ist Salvarsan unwirksam (*Dévé* und *Payenville*). Über Heilerfolge bei Oxyuriasis vgl. *Hajós*¹⁾ 2).

Abgesehen von den durch Protozoen hervorgerufenen infektiösen Erkrankungen hat sich das Salvarsan auch noch bei der Behandlung zweier bakterieller Infektionen, nämlich des Milzbrandes und der Schweinerotlaufkrankung der Versuchstiere und des Menschen (Literatur bei *Kolle* und *Leupold*, *Schlossberger* und *Hundeshagen*), vor allem aber bei der wohl durch ein ultraviolett bedingten Brustseuche der Pferde hervorragend bewährt. Bei dieser letzteren, früher außerordentlich gefürchteten Erkrankung der Einhufer gelingt die Heilung selbst im vorgeschrittenen Stadium durch eine einmalige Salvarsaninjektion [*Rips*¹⁾ 2) 3), *Nevermann*, *Schütte* u. a.; Literatur siehe bei *Wirth* sowie *Frei* und *Ackeret*]. Heilerfolge, die von manchen Autoren bei anderen bakteriellen Infektionskrankheiten, z. B. beim Rotz des Menschen, bei Tuberkulose und Lepra [Literatur siehe bei *Schlossberger*⁴⁾; vgl. insbesondere *Arkin* und *Corper*, *M. I. Smith*] nach Salvarsananwendung in Einzelfällen beobachtet wurden, sind, da sie von anderer Seite vielfach nicht bestätigt werden konnten, wohl nicht auf eine spezifische Beeinflussung der Krankheitserreger durch das Präparat zurückzuführen, sondern durch die roborierende und die Antikörperbildung stimulierende Arsenwirkung zu erklären. Auch bei anderen, durch ultraviolette Virusarten hervorgerufenen Erkrankungen, z. B. Lyssa, Maul- und Klauenseuche, Hundestaupe, ist Salvarsan ohne Heilwirkung [*Miessner*²⁾],

*Panisset, Panisset und Verge*³⁾, *Tonin, v. Zumbusch, Marras*]. Nach *Marks*⁴⁾ soll es allerdings bei der experimentellen Vaccineinfektion des Kaninchens, nach *Haller*¹⁾ ²⁾ bei der Variola des Menschen eine gewisse Wirkung entfalten, was indessen von *L. Camus*¹⁾ ²⁾ ³⁾ sowie *Nicolle* und *Conor* nicht bestätigt wurde.

Die weiteren, von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern und nach ihm von zahlreichen anderen Autoren, neuerdings insbesondere von *Kolle* in regem Gedankenaustausch mit Chemikern und Klinikern durchgeführten experimentellen Arbeiten auf dem Gebiete der Salvarsantherapie hatten einerseits den Zweck, manche Unbequemlichkeiten, welche der Salvarsanmedikation anhaften, vor allem die für den Praktiker umständliche Herstellung und die geringe Haltbarkeit der Salvarsanlösungen auszuschalten. Vor allem suchte man aber den chemotherapeutischen Index des Dioxydiamidoarsenobenzols durch chemische Modellierung, insbesondere durch Einführung von neuen Substituenten am Ring, von Radikalen in die Substituenten und durch Kupplung mit sonstigen wirksamen Substanzen noch mehr zu verbessern.

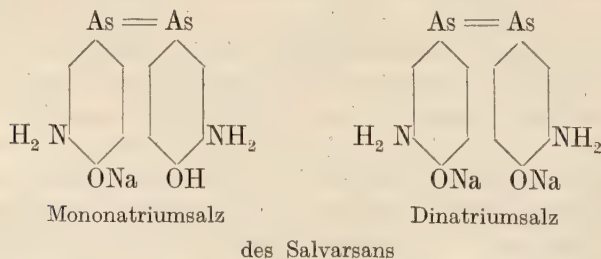
Wie bereits erwähnt, gelang es zwar, einen sehr großen Prozentsatz der Syphilitiker im Frühstadium der Erkrankung durch eine oder zwei große Salvarsandosens abortiv zu heilen. Während es nämlich früher, so lange die Ärzte ausschließlich auf die Quecksilber- und Jodbehandlung angewiesen waren, zu den größten Seltenheiten gehörte, daß ein Syphilitiker sich zum zweiten Male in typischer Weise infizierte, ist seit der Einführung des Salvarsans schon über Hunderte von Fällen von Reinfektion vorher mit Salvarsan behandelter Syphilitiker berichtet worden. Die Reininfektion ist der Beweis dafür, daß die Beseitigung aller Spirochäten in dem infizierten Individuum, die Heilung im eigentlichen Sinne des Wortes durch das Salvarsan gelungen ist. Bei Fällen vorgeschrittener Syphilis der Sekundärperiode und der späteren Stadien gelingt es aber im Gegensatz zu diesen Frühfällen vielfach selbst nicht durch eine Salvarsankur mit vielen Einspritzungen die Erkrankung zur klinischen Ausheilung zu bringen, sondern man bedarf dazu der sogenannten Dauerbehandlung, die im allgemeinen in Form der kombinierten Salvarsan-Quecksilber-Therapie durchgeführt wird, aber auch nicht immer zu dem erstrebten Ziele führt. Um aber auch in diesen schwer zu beeinflussenden Fällen eine ausreichende Heilwirkung, d. h. eine möglichst vollständige Abtötung der Erreger mittels des Arsenobenzols zu erreichen, um also dessen chemotherapeutischen Index möglichst günstig zu gestalten, ging man in zweifacher Weise vor. Einmal suchte man durch die Herabsetzung der Toxizität des Arsenobenzolrestes eine Zufuhr größerer Mengen des wirksamen Präparates in den erkrankten Organismus zu ermöglichen. Das Salvarsan ist nämlich, obgleich in ihm das Arsen in einer sehr stark entgifteten Form vorhanden ist, doch kein völlig indifferentes Mittel. Wie alle therapeutisch wirksamen Medikamente — einschließlich der nur symptomatisch angewandten Arzneimittel — besitzt auch das Salvarsan, wenn auch teilweise vermeidbare, so doch unter Umständen nicht gleichgültige

Nebenwirkungen. Gerade der syphilitisch infizierte Mensch ist, wie die klinische Erfahrung gelehrt hat, besonders während der Primär- und Sekundärperiode entschieden empfindlicher als andere Kranke oder gesunde Menschen; dadurch wird aber in vielen Fällen die Einverleibung der zur vollkommenen Ausheilung des Krankheitsprozesses notwendigen Salvarsanmenge unmöglich gemacht.

Hand in Hand mit daraufhin gerichteten Bemühungen, durch Herabsetzung der Organotropie des Arsenobenzols eine für die Ausheilung des Krankheitsprozesses ausreichende Salvarsanzufuhr zu ermöglichen, wurde andererseits aber auch versucht, durch eine Steigerung der Parasitotropie des Präparates eine intensivere Heilwirkung zu erzielen.

Auf Grund dieser Erwägungen entstanden zahlreiche Derivate des Salvarsans, die im Tierversuch auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht und auf Grund der dabei erhaltenen Resultate zum Teil in die menschliche Therapie eingeführt wurden. Im folgenden sollen die hauptsächlichsten dieser Verbindungen, soweit sie bei der klinischen Erprobung sich bewährt haben und infolgedessen eine besondere Bedeutung für die Entwicklung des Salvarsangebietes besitzen, kurz erwähnt werden. Im Anschluß daran sollen dann die biologischen Eigentümlichkeiten dieser und anderer Dioxydiamidoarsenobenzolderivate im Zusammenhang besprochen werden; hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung, ihrer Darstellung und ihrer chemischen Eigenschaften sei auf das folgende, die Chemie der organischen Arsenverbindungen behandelnde Kapitel dieses Handbuches verwiesen.

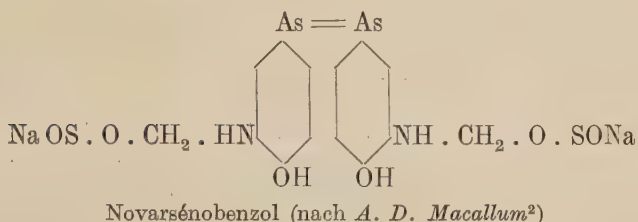
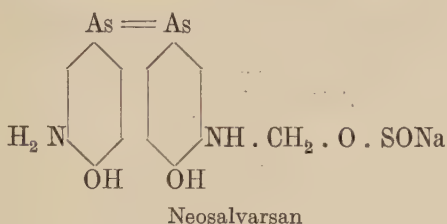
Während das Salvarsan (Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzols) wegen seiner sauren Reaktion nur intramuskulär als ölige Suspension, dagegen intravenös als wässrige Lösung erst nach seiner durch Zufügen von Alkali bewirkten Umwandlung in das Mono- oder Dinatriumsalz des Dioxy-



diamidoarsenobenzols (Phenolatbildung) injiziert werden soll, bietet das im Handel befindliche, mit Mannit versetzte Salvarsannatrium (Dinatriumsalz, Präparat Nr. 1206) die Annehmlichkeit, daß es nach Lösung in destilliertem Wasser ohne weitere Zusätze in die Blutbahn eingeführt werden kann. Dieses Präparat wird heute allerdings nur noch wenig angewendet, da seine Lösung nach den Erfahrungen der Syphilidologen aus

noch nicht völlig geklärter Ursache dem gelösten und alkalisierten Altsalvarsan an Wirksamkeit erheblich nachsteht (vgl. auch *Bauer* u. a.).

Durch Einführung des Natriumformaldehydsulfoxylatrestes (Hyraldit) in die eine der beiden Aminogruppen der Salvarsanbase entstand das dioxydiaminoarsenobenzolformaldehydsulfoxylsaure Natrium oder *Neosalvarsan* [Präparat Nr. 914; *Ehrlich*^{23*}]. Dieses Präparat, das in destilliertem

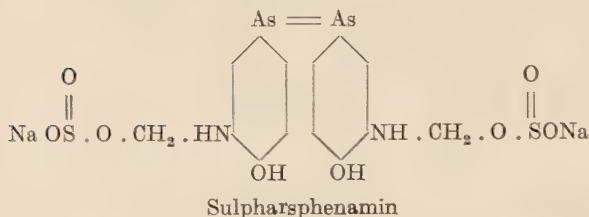
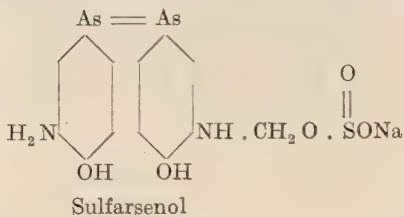


Wasser mit neutraler Reaktion löslich ist und daher in wässriger blutisotonischer Lösung intravenös injiziert werden kann, besitzt, auf den Arsengehalt berechnet, eine geringere Toxizität, aber auch auf die absolute Dosis berechnet, eine erheblich geringere Wirksamkeit als das Altsalvarsan. In Anbetracht seiner bequemen Handhabung und seiner starken Wirksamkeit und guten Verträglichkeit fand das Neosalvarsan rasch eine umfassende klinische Anwendung. Heutzutage wird es besonders bei der Durchführung der kombinierten Salvarsan-Quecksilber-Kuren benutzt. Nach den Untersuchungen von *Macallum*²⁾ sind beim französischen Neosalvarsan beide NH_2 -Gruppen mit Hyraldit substituiert; dieses Präparat ist im Tierversuch etwas weniger giftig, aber auch weniger wirksam als das nur an einer Aminogruppe substituierte Neosalvarsan. Das im Handel befindliche Neosalvarsan stellt ein Gemisch des Mono- und des Disubstitutionsproduktes dar, wie auch *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer* erkannt haben.

Eine ähnliche Zusammensetzung wie das Neosalvarsan hat das schon früher von den Höchster Farbwerken dargestellte, neuerdings von *Lévy-Bing*, *Lehnhoff-Wyld* und *Gerbay* (1919) in die Syphilistherapie eingeführte und in Frankreich viel verwendete *Sulfarsenol**) (Natriumsalz der Salvarsanmonomethylsulfonsäure; siehe auch *Bernard*, *Yernaux* und *Bernard*, *Emery* und *Morin, del Vivo*). Dieses Präparat stellt eine ebenfalls neutral in Wasser lösliche Verbindung des Salvarsans mit

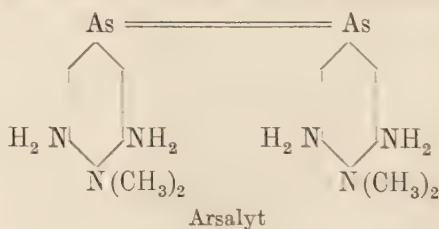
*) Hersteller: *R. Pluchon*, Laboratoire de Biochimie médicale, 92 Rue Michel-Ange, Paris.

formaldehydschwefligsaurem Natrium (Formaldehydbisulfit), das in die eine Amidogruppe des Salvarsans eingeführt ist, dar; es weist also in der substituierten Seitenkette ein Sauerstoffatom mehr auf als das Neosalvarsan. Im Vergleich mit den übrigen



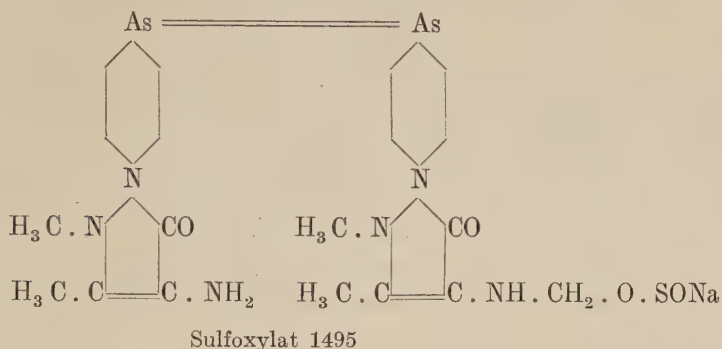
Salvarsanpräparaten ist es gegenüber den Einwirkungen des Luftsauerstoffes ziemlich stabil und besitzt eine relativ geringe Reizwirkung auf die Gewebe, so daß es in wässriger Lösung auch subcutan injiziert werden kann. Seine Toxizität ist ziemlich gering, hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei der Syphilis ist es aber auf Grund der neueren klinischen Ergebnisse dem Neosalvarsan offenbar wesentlich unterlegen [*Papegaay* und *Rinsema*^{1) 2)}, *Lacapère*, *Hewins* und *Acre*]. Damit stehen auch die Tierversuche, welche im Georg Speyer-Hause in Frankfurt a. M. von *W. Kolle* und *F. Leupold* ausgeführt wurden, im Einklang. Bei der Schlafkrankheit soll es dem Neosalvarsan gleichwertig sein [*van den Branden* und *van Hoof*¹⁾]. Bei dem nahe verwandten, von *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer* (siehe auch *Voegtlin* und *Johnson*) neuerdings dargestellten Sulpharsphenamin, über welches noch keine klinischen Erfahrungen vorliegen, sind beide Amidogruppen des Salvarsanmoleküls durch Formaldehydbisulfit substituiert (Salvarsandiformaldehydbisulfit).

Weitere Bestrebungen gingen dahin, an Stelle des Salvarsans und Neosalvarsans, die sich auch unter Sauerstoffabschluß in wässriger Lösung mehr oder weniger rasch zersetzen, solche Verbindungen des Arsenobenzols aufzufinden, deren Lösungen beständig sind. Von den hierhergehörigen Salvarsanderivaten sind das von *Giemsa*^{1) 2) 3) 4)} dargestellte Bismethylamino-



tetraminoarsenobenzol, das sich als Carbaminat in Bicarbonat löst und in dieser Form *Arsalyt* genannt wird, sowie die von *Kolle*^{5) 7) 13)}, *Ammelburg*

und Scholl gefundenen und unter der Bezeichnung „Sulfoxylat Nr. 1495“ und „Sulfoxylsalvarsan Nr. 1882 und 1917“ (letzte durch Zusatz von Amino-



phenolsulfoxylaten, sogenannten Stabilisatoren, entgiftet) in die Syphilis-therapie eingeführten Arsenopyrazolonverbindungen zu erwähnen. Diese Substanzen, die in bezug auf ihre Wirksamkeit mit dem Neosalvarsan ungefähr auf gleicher Stufe stehen, können in Anbetracht ihrer Stabilität als gebrauchsfertige Lösungen, in Ampullen abgefüllt, aufbewahrt werden.

Die Sulfoxylsalvarsane sind nach *Kolle*⁵⁾ für die intermittierende Dauerbehandlung der Syphilis und als Ersatz des an der Luft oxydablen Neosalvarsans besonders zu empfehlen, zumal sie nicht so rasch aus dem Körper ausgeschieden werden, wie andere Arsenobenzolderivate. Sie führen in den späteren Stadien der Lues nach *Kolle* zu einer Umstimmung des Körpers und haben deshalb auch in den Fällen von Syphilis Wirksamkeit, bei denen die rasch und stark wirkenden Arsenobenzole und das Hg. nicht mehr wirken. Es eignen sich die Sulfoxylsalvarsane deshalb zur Nachbehandlung von Syphilitikern, die nach regelrechten Salvarsankuren noch positive Serumreaktionen aufweisen. Die Sulfoxylsalvarsane sind die am stärksten auf Recurrensspirochäten wirkenden Arsenobenzolderivate. Nach *Mühlens* und *Gelhaar* besitzt das Arsalyt eine sehr gute Wirksamkeit bei Malaria; bei Recurrens soll es das Neosalvarsan übertreffen [*Mühlens*²⁾, *Kostoff*].

Eine besondere Bedeutung haben in den letzten Jahren die Schwermetallverbindungen des Salvarsans speziell für die Syphilistherapie erlangt. Bei der Darstellung dieser Komplexverbindungen ging *Ehrlich*²⁸⁾ (siehe *Ehrlich* und *Karrer*) auf Grund der in seiner Chemozeptoretheorie niedergelegten Vorstellungen von der Annahme aus, daß eine geeignete Kombination zweier oder mehrerer spezifisch wirkender, aber an verschiedenen Rezeptoren des Parasitenprotoplasmas angreifender Mittel durch gegenseitige Unterstützung eine maximale parasitotrope Wirkung entfalten müßte, ohne daß sich quoad Organismus die toxischen Eigenschaften der Substanzen zu addieren brauchen. Es erfolgt dadurch eine „Potenzierung“ der Wirkungen [*Bürgi*^{1) 2)}, *Kolle*^{5) 6) 7) 9)}]. Die Bedeutung der Kombinationen liegt also nach *Ehrlich* darin, daß sie bei Auswahl geeigneter

Substanzen den Heilakt mit möglichst kleinen Dosen und in der schonendsten Weise durchzuführen und eine Gefährdung durch maximale Dosen eines Stoffes auszuschalten gestatten. Ein weiterer Vorteil der Kombinationstherapie dürfte nach *Ehrlich* darin zu sehen sein, daß unter dem Einfluß zweier differenter Arzneimittel eine Festigung der Parasiten, welche naturgemäß für die weitere Behandlung ein schweres Hemmnis bedeutet, augenscheinlich viel weniger leicht eintritt als bei ausschließlicher Anwendung eines einzigen Mittels. Vor allem besteht aber bei geeigneten Kombinationen noch die Möglichkeit, daß die eine Substanz durch das gewissermaßen als Katalysator wirkende Kombinationsmittel in seiner Wirksamkeit gesteigert, gleichsam aktiviert wird. *Ehrlich* hoffte dementsprechend, durch Verbindung des Salvarsans mit Schwermetallen, deren parasiticide Eigenschaften ja schon lange bekannt waren, die Wirksamkeit des Arsenobenzols im Vergleich zu seiner Organotropie wesentlich erhöhen zu können. Ausschlaggebend bei diesen Versuchen war vor allem das Bestreben, das Quecksilber, dessen schädliche Wirkungen als Protoplasmagift für den durchseuchten Organismus nicht unterschätzt werden dürfen, das aber besonders bei hartnäckigen Syphilisfällen als Kombinationsmittel gute Dienste leistet, auszuschalten.

Das *Kupfersalvarsan* (Präparat K 3), die letzte der von *Ehrlich* experimentell geprüften Salvarsanverbindungen, entsprach jedoch bei der klinischen Erprobung nicht den gehegten Erwartungen. Wenn auch die therapeutisch wirksame Mindestmenge bei der Syphilis [*Fabry* und *Selig, van den Branden*³⁾] speziell auch hinsichtlich ihres Arsengehaltes wesentlich geringer ist als diejenige des Alt- oder Neosalvarsans, so ist doch andererseits durch den Kupfergehalt die Toxizität des Präparates im Vergleich mit den metallfreien Arsenobenzolderivaten zu sehr (etwa um das Dreifache) gesteigert. Der chemotherapeutische Index des Kupfersalvarsans ist daher, wie insbesondere die vergleichenden Untersuchungen *Kolles*⁵⁾ gezeigt haben, bei der experimentellen Kaninchensyphilis geringer als derjenige des Alt-salvarsans. Bei der experimentellen Recurrensinfektion der weißen Maus sind die Verhältnisse noch wesentlich ungünstiger. Nur bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der weißen Maus zeigte in den *Kolleschen* Versuchsreihen (siehe auch *Seidelin*) das Kupfersalvarsan eine deutliche Überlegenheit über das Alt- und das Neosalvarsan.

Damit in Übereinstimmung stehen die klinisch-therapeutischen Ergebnisse bei der Schlafkrankheit des Menschen, nach denen das *Kupfersalvarsan* im Vergleich mit dem Alt- und auch mit dem Neosalvarsan eine wesentlich stärkere Wirksamkeit auf die im Blute kreisenden Trypanosomen ausübt; einerseits verschwinden nach einmaliger Injektion die Erreger schneller aus dem Blute, andererseits ist die Sterilisationsdauer im allgemeinen eine längere, als nach Einverleibung der anderen Arsenobenzolabkömmlinge, einschließlich des weiter unten zu erwähnenden Silbersalvarsans [*van den Branden*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾, *van den Branden* und *van Hoof*¹⁾]. Bei der Behandlung der Framboesie zeigte das Kupfersalvarsan ebenso wie bei der Syphilis keine therapeutischen Vorteile gegenüber dem Altsalvarsan [*Baermann*¹⁾, *van den Branden*³⁾]. Bei den verschiedenen Formen von Malaria war nach Kupfersalvarsaninjektionen zwar meist eine rasche Wirkung auf die Schizonten festzustellen, dagegen

wurden die Geschlechtsformen nicht beeinflußt (*Baermann*¹⁾, *Kalberlah* und *Schlossberger*). Die Anlagerung des Kupfers an das Salvarsan bedeutet daher, soweit sich dies auf Grund der spärlichen, bis jetzt vorliegenden klinischen Ergebnisse sagen läßt, auch für die Behandlung der Malaria keinen Fortschritt. Bei der Amöbenruhr erwies sich Kupfersalvarsan als unwirksam (*Baermann*¹⁾). Dagegen wäre zu erwähnen, daß nach den Untersuchungen von *Baermann* sowie *Shiga* das Kupfersalvarsan, wohl hauptsächlich infolge seines Kupfergehaltes, bei Lepra nach intravenöser Injektion eine deutliche Wirkung auf die Knoten, die Ulcerationen und auch die anästhetischen Bezirke ausübt. Die Beeinflussung besteht hier in einem Abschwellen, Flacherwerden der Knoten und Infiltrate, in einer raschen Reinigung der Geschwüre mit Epithelisierung und in einer teilweisen Wiederherstellung der Gefühlsempfindung. Auch bei Lupus und bei Lungentuberkulose scheint das Präparat, wie *Shiga* angibt, eine gewisse, allerdings meist vorübergehende Wirksamkeit zu besitzen. Bei der experimentellen Tuberkulose der Maus wirkt es lebensverlängernd (*Kolle* und *Schlossberger*^{3) 4)}).

Im Gegensatz zum Kupfersalvarsan erwies sich jedoch eine weitere der von *Ehrlich* und *Karrer* dargestellten Schwermetallverbindungen des Dioxydiamidoarsenobenzols, nämlich das Silbersalvarsan (Präparat K 2; Natriumsalz: Präparat K 264), als ein besonders für die Syphilisbehandlung außerordentlich wertvolles Präparat. Das experimentelle Studium dieses Heilmittels, seine klinische Erprobung und Einführung in die Praxis erfolgte jedoch erst nach *Ehrlichs* Tode durch *Kolle*⁵⁾, der auf Grund ausgedehnter Tierexperimente (Kaninchensyphilis und originäre Kaninchenspirochätose, Recurrensinfektion der Maus, Naganainfektion der Maus und der Ratte) die starke Wirksamkeit der Verbindung erkannte und die erhebliche antisypilitische Wirkung des metallischen Silbers und seiner Verbindungen feststellte.

Ausgehend von der Beobachtung, daß das wenig haltbare eosinsaure Silber (Silbereosinat) nach intravenöser Injektion syphilitische Schanker bei Kaninchen und Affen zum Verschwinden bringt, hatte schon 1913 *Danysz*^{1) 2) 3) 4) 5) 12)}, gleichzeitig mit *Ehrlich*, aber unabhängig von diesem, Salvarsan zur Steigerung seiner Heilwirkung mit Silbersalzen (Silbernitrat, Silberchlorid, Silberbromid, Silberjodid) kombiniert. Diese Silberverbindungen des Dioxydiamidoarsenobenzols, von denen sich nach den Angaben *Danysz*s besonders das als Präparat 88² bezeichnete Bromsilbersalvarsan (Bromsilberverbindung des Salvarsansulfates) und das durch Kombination desselben mit Antimontrichlorid gewonnene Sulfat des Bromsilberantimonöldioxydiamidoarsenobenzols oder *Luargol* (Präparat 102i) im Tierversuch (trypanosomeninfizierte Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse, Recurrensinfektion der Maus, Hühnerspirochätose, experimentelle Kaninchensyphilis) besonders bewährten und eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem Altsalvarsan erkennen ließen (siehe auch *Yakimoff* und *Wassilevsky*^{1) 2)}, *Lehnhoff-Wyld*], haben sich aber in der Praxis trotz einiger günstiger klinischer Berichte (*Danysz*, *Renault*, *Fournier* und *Guénot*, *Dalimier* und *Lévy-Franckel*, *Pollio* und *Rühl*, *Rühl*, *Yakimoff* und *Solowzoff*^{1) 2)}) wohl wegen ihrer inkonstanten Zusammensetzung nicht einbürgern können.

Eine ausgedehnte Anwendung des Silbersalvarsans bei der Behandlung der menschlichen Syphilis erfolgte erst im Anschluß an die experimentellen Untersuchungen *Kolles*^{5) 6) 7) 9)} [siehe auch *Kolle* und *Schlossberger*¹⁾]. Durch die in Gemeinschaft mit *Ritz* [*Kolle* und *Ritz*¹⁾] festgestellte, auch von

klinischer Seite [v. *Notthafft*³⁾] bestätigte Tatsache, daß kolloidales Silber (Kollargol) an sich schon eine außerordentlich starke spirochäticide Wirksamkeit im syphilitischen Organismus entfaltet, konnte *Kolle* zeigen, daß das Silbersalvarsan ein echtes Kombinationspräparat im Sinne *Ehrlichs* darstellt, während das bei der sogenannten kombinierten Syphilisbehandlung zur Unterstützung der Salvarsanwirkung benutzte Quecksilber so gut wie keine spirochätide Eigenschaften aufweist, vielmehr wohl dadurch therapeutisch wirksam ist, daß es als allgemeines Zellgift in den Organen des Körpers, vornehmlich in den erkrankten Partien, abgelagert wird und derart Bedingungen schafft, welche die Proliferation der Syphiliserreger unmöglich machen. Von allen bekannten Arsenobenzolderivaten besitzt das Silbersalvarsan bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens den günstigsten chemotherapeutischen Index (1:30) und ist in der absolut niedrigsten Menge (0.004 g pro Kilogramm Lebendgewicht) wirksam. Hand in Hand mit dieser biologischen Erprobung des Silbersalvarsans gingen eingehende von *Karrer*, *Kolle*, *Ammelburg*, *Scholl* und *Streitwolf* ausgeführte chemische Untersuchungen, welche die Herstellung eines einwandfreien, einheitlich zusammengesetzten, genau dosierbaren Produktes des in Wasser neutral löslichen Silbersalvarsannatriums (Farbwerke vorm. *Meister, Lucius und Brüning*, Höchst a. M.) und dadurch eine umfassende rationelle Anwendung des Präparates bei der Syphilisbehandlung ermöglichten [vgl. auch *Binz*¹⁾ *]).

Durch umfangreiche klinische Erprobung wurde die Gültigkeit der im Tierversuch festgestellten Tatsachen auch für die menschliche Syphilis bewiesen. Das Silbersalvarsan bietet nach Angabe der Autoren die Möglichkeit, die Syphilis in den Frühstadien auch ohne Anwendung von Quecksilber zu heilen und hat von allen Salvarsanpräparaten die stärkste und rapideste Wirkung auf die die Ansteckung vermittelnden spirochätenhaltigen Krankheitsprodukte an Haut und Schleimhaut. Zwar läßt sich auch mit dem Silbersalvarsan nicht bei jedem Syphilitiker in der Frühperiode die *Therapia magna sterilisans* nach *Ehrlichs* Grundsätzen erzielen, aber doch bei einer sehr großen Zahl aller Patienten, die im sogenannten seronegativen Primärstadium in die Behandlung treten. Das Präparat hat aber auch für die Behandlung der sekundären und tertiären Syphilis — sei es mit, sei es ohne Quecksilber — weite Verbreitung gefunden. In einzelnen Fällen ist allerdings in ähnlicher Weise wie beim Salvarsan der sogenannte angioneurotische Symptomenkomplex nach intravenöser Injektion des Mittels beobachtet worden.

Bei der experimentellen Recurrensinfektion der weißen Maus besitzt das Silbersalvarsan interessanterweise keine stärkere therapeutische Wirksamkeit als das Altsalvarsan [*Kolle*⁵⁾]. Bei der chronischen Malaria des Menschen ist es, ebenso wie das Kupfersalvarsan dem Alt- oder Neosalvarsan nicht überlegen (*Kalberlah* und *Schlossberger*, *Surbek*). Bei der Behandlung

*) Hinsichtlich der chemischen und physikalischen Eigenschaften des Silbersalvarsans vgl. *Bauer*, *Raiziss* und *Gavron*³⁾, *W. H. Gray*, *v. Neergaard*.

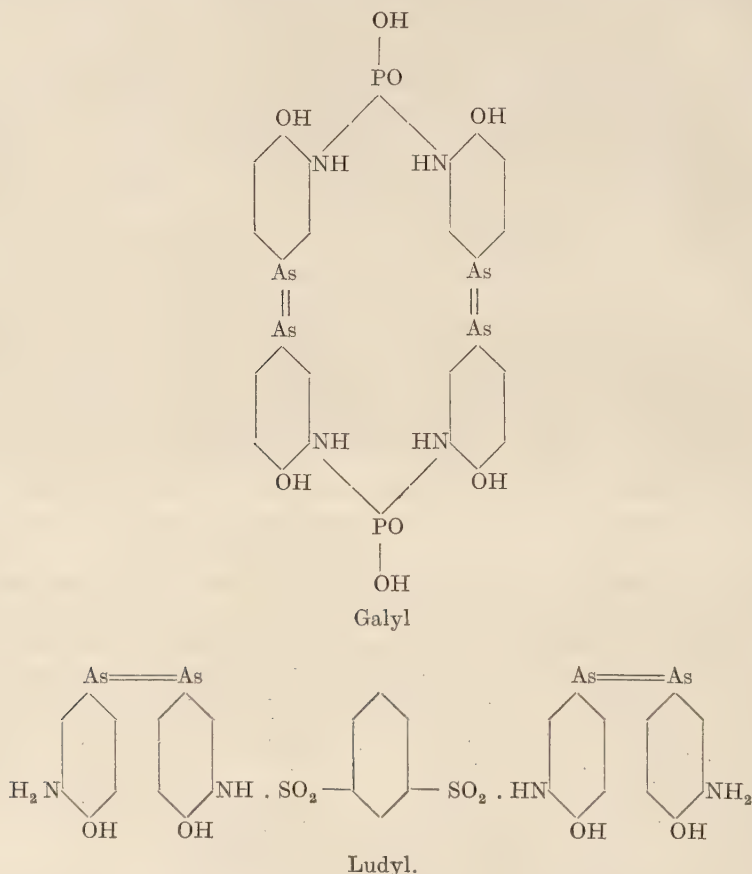
der Schlafkrankheit ist es, wie schon erwähnt, bedeutend weniger wirksam als das Kupfersalvarsan [*van den Branden* und *van Hoof*¹⁾]. Dagegen gelang es, durch mehrfache Silbersalvarsaninjektionen die Lebensdauer experimentell tuberkulös infizierter weißer Mäuse recht erheblich zu verlängern (*Kolle* und *Schlossberger*³⁾⁴⁾), während die metallfreien Arsenobenzolderivate hier absolut unwirksam sind.

In Anbetracht der starken Wirkungen des Silbersalvarsans bei der Syphilis hat *Kolle*¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾ weiterhin versucht, das Neosalvarsan in Form eines stabilen Metallsalvarsans chemotherapeutisch zu aktivieren, d. h. ein ungiftigeres Silbersalvarsan zu gewinnen, um höhere Dosen anwenden zu können und ferner womöglich durch die Einführung entgiftender Gruppen eine Beseitigung des von manchen Praktikern als störend empfundenen angioneurotischen Symptomenkomplexes zu erreichen. *Kolle* zeigte, in gemeinsamer Arbeit mit *Binz*²⁾ und *Bauer*, daß bei der Einwirkung von Neosalvarsan auf Silbersalvarsan unter Einhaltung bestimmter Mengenverhältnisse ein neuer chemischer Körper, der als *Neosilbersalvarsan* (Präparat Georg Speyer-Haus, Ch. A. 54) bezeichnet wurde, entsteht*). Es handelt sich hierbei um eine einheitliche, im Gegensatz zum Neosalvarsan relativ stabile Verbindung, welche selbst nach längerem Stehen an der Luft fast keine Zunahme an Giftigkeit erfährt und im Gegensatz zum Silbersalvarsan durch Kohlensäure nicht ausgefällt wird. Hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei der experimentellen Kaninchensyphilis nimmt das Neosilbersalvarsan, wie *Kolle* weiter feststellte, eine Mittelstellung zwischen Silbersalvarsan und Neosalvarsan ein. Es stellt daher ein durch Einfügung der Silberkomponente biologisch aktiviertes Neosalvarsan dar. Durch die klinische Erprobung wurde die starke Wirksamkeit der Verbindung bei allen Formen der Lues, vor allem bei der Frühbehandlung und seine gute Verträglichkeit bestätigt. Das Präparat verbindet die chemotherapeutischen Vorzüge des Silbersalvarsans mit der praktisch wichtigen leichten Löslichkeit und guten Verträglichkeit des Neosalvarsans, ohne dessen Oxydierbarkeit aufzuweisen.

Von den übrigen Schwermetallverbindungen des Salvarsans wären noch zwei von *Ehrlich* und *Karrer* hergestellte Präparate, das Gold- und das Platinsalvarsan zu erwähnen. Beide Verbindungen, vor allem das Goldsalvarsan (Präparat K 12 des *Georg Speyer*-Hauses, Frankfurt a. M.), sind aber giftiger als das Altsalvarsan, ohne daß eine entsprechende Steigerung ihrer parasitociden Eigenschaften damit verbunden wäre [*Kolle*⁵⁾]. Die beiden Substanzen kommen daher für die Praxis nicht in Betracht. Interessant ist, daß das Goldsalvarsan, ebenso wie andere Goldverbindungen, die Lebensdauer tuberkulös infizierter Mäuse recht erheblich zu verlängern imstande ist (*Kolle* und *Schlossberger*³⁾⁴⁾).

*) Bei dem von dem Istituto chemioterapico italiano, Florenz (*G. Castelli*) hergestellten „*Neargirol*“ (vgl. *Rebaudi*, *Tommasi* und *Mibelli*) handelt es sich um eine nicht autorisierte Nachahmung des Neosilbersalvarsans.

Zwei von *Mouneyrat* dargestellte Salvarsanderivate, das phosphorhaltige Galy l (Präparat *Mouneyrat* 1116) und das L u d y l *) (Präparat *Mouneyrat* 1151) (siehe *de Beurmann*, *Mouneyrat* und *Tanon*) fanden eine Zeitlang in Frankreich, besonders bei der Syphilisbehandlung ziemlich ausgedehnte Anwendung. Nach den Tierversuchen von *de Beurmann*, *Mouneyrat* und *Tanon*, *Lafont* und *Dupont* *) sowie *Lehnhoff-Wyld* ist das Galy l (Phosphaminosalvarsan, Phospharsphenamin,

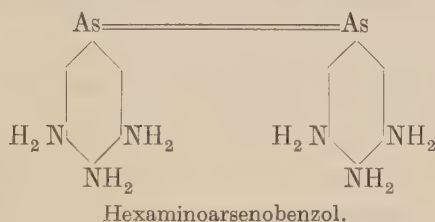


4.4'-Dioxydiamidoarsenobenzol-3.3'-phosphaminsäure) hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf Trypanosomen dem Alt- und Neosalvarsan überlegen, nach *Kolle* *) ist es dagegen weniger wirksam als diese beiden Arsenobenzolderivate. Das Ludyl (Benzoldisulfonylsalvarsan) erwies sich in den Trypanosomenversuchen von *Lafont* und *Dupont* *) *) weniger wirksam als Galy l, aber dem Neosalvarsan etwa ebenbürtig. Bei der menschlichen Schlafkrankheit wurden Galy l und Ludyl von *Lafont* und *Dupont* *) *) (siehe auch *Dupont*) mit Erfolg erprobt; von zwölf längere Zeit beobachteten, im ersten Stadium der Erkrankung behandelten Fällen wurden angeblich acht dauernd geheilt. Bei der experimentellen

*) Hersteller: Laboratoire Naline, Villeneuve-Garenne (Seine).

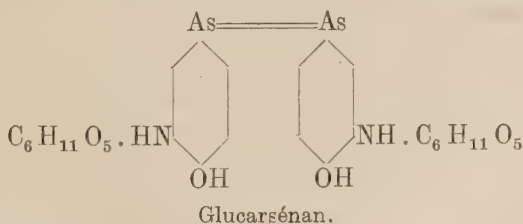
Syphilis des Kaninchens ist das Galyl nach *Kolle*⁵⁾ nur etwa halb so wirksam wie das Alt- und Neosalvarsan; bei der menschlichen Lues soll es, wie *Gougerot*²⁾ angibt, hinsichtlich seiner therapeutischen Wirksamkeit diesen beiden Präparaten gleichwertig sein. Bei der experimentellen Recurrensinfektion der Maus weist Galyl ungefähr denselben chemotherapeutischen Quotienten auf wie Altsalvarsan, das hier etwa ein- einhalbmal stärker wirkt als Neosalvarsan (*Kolle*⁵⁾). Nach *Fontoynot* leistet Galyl (intravenös und in Form von Darmspülungen) auch bei der Behandlung der Amöben- dysenterie gute Dienste.

Außer den hier aufgeführten Salvarsanpräparaten fanden im Laufe der Jahre noch verschiedene andere Abkömmlinge des Dioxydiamidoarsenobenzols, so z. B. die von *Mouneyrat*¹⁾²⁾ (siehe auch *Ehrlich* und *Hata*) dargestellten Halogensubstitutionsprodukte (Dichlor- und Dijodsalvarsan) (siehe auch *Balzer*, *Burnier* und *Garsaux*) und das von *Kolle*⁵⁾ im Tierexperiment erprobte Hexaminoarsenobenzol [*Präparat K 144 a*; siehe auch *Giemsa*⁴⁾] bei der Syphilistherapie vorübergehend klinische Verwendung. Da diese Substanzen jedoch gegenüber



den anderen Präparaten keinen Fortschritt bedeuteten oder gar toxischer wirkten, besitzen sie heute nur noch theoretisches Interesse.

Dagegen haben neuerdings Zuckerverbindungen des Dioxydiamidoarsenobenzols, sogenannte Salvarsan- glucoside wegen ihrer offenbar wesentlich herabgesetzten Giftigkeit eine erhöhte Bedeutung gewonnen. Hierher gehört zunächst das *Eparséno* oder *Aminoarsenophenol* [*Präparat 132* von *Pomaret*; siehe *Jeanselme* und *Pomaret*¹⁾, *Pomaret*⁹⁾, *Jeanselme*, *Pomaret* und *Bloch*¹⁾²⁾, *Gougerot*²⁾, *Lacapère*, *Lépinay*¹⁾²⁾, *Bertin*, *Duhot*⁷⁾, *Féron*d und *Wydooghe*, *Lévy-Bing*



und *Féron*d, *Ehlers*, *Ritz* und *Wüest*], das eine stabile und in wässriger Lösung haltbare Verbindung der Salvarsanbase mit Traubenzucker darstellt. Ähnlich zusammengesetzt ist auch eine andere Salvarsan-Glucose-Verbindung

französischen Ursprungs, das Glucarsénan oder Diglucosidodioxydiamidoarsenobenzol (*Aubry und Dormoy, Luquet*¹⁾), *Lévy-Bing* und *Féron*), bei welchem die substituierten Kohlenhydrate den Platz je eines H-Atoms der beiden Amidogruppen einnehmen. Offenbar bestehen aber zwischen beiden Präparaten gewisse Unterschiede in der Konstitution. Während, wie gesagt, die wässerigen Lösungen des Eparsénos angeblich sehr stabil sind, tritt nämlich nach den Befunden von *Lévy-Bing* und *Féron* in den wässerigen Lösungen des Glucarsénans sehr rasch hydrolytische Spaltung ein. Beide Präparate, die sich durch eine außerordentliche Diffusionsfähigkeit auszeichnen und auch nach peroraler Applikation in therapeutisch wirksamer Menge vom Darm aus resorbiert werden sollen (*Lévy-Bing* und *Féron*), sind in erster Linie für die intramuskuläre Behandlung der Syphilis bestimmt.

Außerdem wären noch die gemischten organischen Arsen-Antimon-Verbindungen vom Typus $R - As = Sb - R$ (sogenannte Arseno-Stibio-Verbindungen) zu erwähnen, die neuerdings von *Uhlenhuth* und *Seiffert* an syphilitischen Kaninchen geprüft wurden; nach den Angaben dieser Autoren bieten jedoch diese Präparate, die nur in hohen, der toxischen Menge naheliegenden Dosen, eine sichere Heilwirkung entfalten, vorläufig keine praktischen Vorteile im Vergleich mit den Arsenobenzolderivaten. Auf alle hier erwähnten Substanzen wird weiter unten an geeigneter Stelle zurückzukommen sein.

VII. Zubereitung und Applikation der Salvarsanpräparate.

A. Herstellung, physikalische Eigenschaften und Haltbarkeit der Lösungen der Arsenobenzolderivate.

Das Salvarsan und seine Derivate wurden im Laufe der Jahre in der verschiedensten Form und Zubereitung zu therapeutischen Zwecken erprobt.

In fester Form, als Pulver oder Pillen [*Kolmer und Schamberg, Schamberg Kolmer und Raiziss*²⁾], ferner auch als Suppositorien (*Bagrow*), als Salbe [*Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*³⁾], *Walter*] oder als sogenannter Neosalvarsansirup (*Patzschke*) fanden die Substanzen gelegentlich zur lokalen, stomachalen oder rectalen Medikation Verwendung. Einen umfassenden Gebrauch haben in Anbetracht des Charakters der für die Salvarsanbehandlung hauptsächlich in Frage kommenden Allgemeinerkrankungen diese Applikationsmethoden indessen nicht gefunden (siehe unten). Um eine möglichst gründliche Verteilung der Arsenobenzolderivate im gesamten erkrankten Organismus zu bewerkstelligen, kam hier nur die parenterale Zufuhr der Substanzen in Form der Lösung oder Suspension in Betracht.

Das nichtsubstituierte Arsenobenzol ist in Wasser sowie schwachen Säuren und Alkalien unlöslich. Dagegen bilden die durch Einführung von Seitenketten, z. B. $-NH_2$, $-OH$ usw. erhaltenen Substitutionsprodukte des Arsenobenzols, je nach dem Charakter der substituierten Radikale entweder in Gegenwart von Säure oder von Alkali wasserlösliche Salze (z. B. Chlorhydrat, Natriumsalze). So bildet z. B. das mit einer OH-Gruppe an jedem Benzolring des Arsenobenzolmoleküls ausgestattete Arsenophenol nach Zufügen von Alkalien, z. B. von Natronlauge oder Soda-

lösung, ein in Wasser mit alkalischer Reaktion lösliches Natriumsalz, während umgekehrt das Diamidoarsenobenzol z. B. durch Salzsäure in das wasserlösliche Dichlorhydrat übergeführt werden kann. Die Herstellung von neutral reagierenden löslichen Alkalisalzen derartiger, nur mit basischen Radikalen ausgestatteter Arsenobenzol-derivate (z. B. Hexaminoarsenobenzol oder Arsalyt) für therapeutische Zwecke ist jedoch durch Einführung von Säureresten, welche dann ihrerseits mit ihrer freien Säuregruppe neutrallösliche Salze bilden, z. B. in Form des Sulfoxylates oder Carbinates möglich. Bei den mit sauren und alkalischen Seitenketten versehenen Abkömmlingen des Arsenobenzols, welche dementsprechend als Säure und als Base fungieren können, z. B. beim Salvarsan, sind naturgemäß beide Wege möglich, d. h. das Präparat gibt nach Säurezusatz Säuresalze (z. B. Mono- oder Dichlorhydrat), nach Alkalizusatz Alkalisalze (z. B. Mono- oder Dinatriumsalz). Die Alkali- und Säuresalze des Dioxydiamidoarsenobenzols sind hydrolytisch gespalten und reagieren infolgedessen in wässriger Lösung alkalisch bzw. sauer. Man kann aber die schwach saure Natur des Salvarsans durch Einführung von Säureresten in eine oder in beide Aminogruppen verstärken. So erhält man z. B. durch Einführung des Restes der Formaldehydsulfoxyssäure (Neosalvarsan), der formaldehydschwefligen Säure (Sulfarsenol, Sulpharsphenamin) oder der Phosphorsäure (Galy) Derivate, deren Natriumsalze neutral reagieren.

Was zunächst das *Altsalvarsan* anlangt, so wurden für Zwecke der im Anfang der Salvarsanära üblichen intramuskulären und subcutanen Injektion neben den wässrigen Lösungen des Dichlorhydrats [*Duhot*¹⁾ ³⁾, *Taege*²⁾, *Fleig*²⁾ ³⁾] und des Mono- oder Dinatriumsalzes [*Alt*²⁾ ³⁾, *Scholtz*, *Salzberger* und *Beck*] des Dioxydiamidoarsenobenzols vielfach wässrige Suspensionen der neutral reagierenden Salvarsanbase [*Wechselmann*¹⁾, *Michaelis*¹⁾ ²⁾, *Blaschko*] sowie nach verschiedenen Vorschriften mittels Olivenöl, Sesamöl oder Paraffin bereitete ölige Emulsionen des Salvarsandichlorhydrats [*Kromayer*¹⁾ ²⁾, *Volk*, *Schindler*¹⁾ ²⁾] verwendet. Intravenös kam das Altsalvarsan sowohl in saurer Lösung, d. h. als Mono- und als Dichlorhydrat sowie vor allem in alkalischer Lösung in Form des Mono- und des Dinatriumsalzes, außerdem auch als neutrale Suspension (*Fleig*¹⁾) zur therapeutischen Anwendung, während für die intralumbale Applikation nur die alkalischen Lösungen, eventuell unter Serumzusatz benutzt wurden.

Die biacide Lösung (Dichlorhydrat) wird durch einfaches Lösen des im Handel befindlichen Salvarsans (Präparat 606) in einer neutral reagierenden Flüssigkeit (destilliertes Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Serum, Zuckerlösung usw.) hergestellt. Die monacide Lösung (Monochlorhydrat) erhält man daraus durch Zufügen von 1 Molekül Natriumhydroxyd (z. B. 1·01 cm³ einer 15%igen Na OH-Lösung auf 0·6 g Salvarsan) bzw. 0·5 Molekül Natriumcarbonat (Soda) auf 1 Molekül Salvarsan. *Fleig*⁶⁾ hat außerdem im Tierversuch noch die Wirkung hyperacider Salvarsanlösungen geprüft, die er durch Zusatz von Salzsäure zu den Dichlorhydratlösungen darstellte. Die von *Fraenkel* und *Grouven* zur intramuskulären Injektion verwendete schwach alkalisierte Salvarsanlösung, welche auf 0·4 g Dichlorhydrat 1 bis 1·5 cm³ 1/10 n Na OH, also auf 1 Salvarsanmolekül nur ein Siebentel Molekül Natriumhydroxyd enthält, stellt praktisch eine biacide Lösung dar.

Durch Zusatz von 2 Molekülen Natriumhydroxyd bzw. 1 Molekül Natriumcarbonat auf 1 Molekül gelösten Dichlorhydrats des Dioxydiamidoarsenobenzols wird die freie Salvarsanbase (entsprechend dem Präparat 592 von *Ehrlich*) klumpig und

ungleichmäßig ausgefällt. Bei weiterem Hinzufügen von Alkali bildet sich je nach der zugesetzten Menge das Mono- und das Dinatriumsalz, welche beide wasserlöslich sind.

Wird statt des Dichlorhydrats die pulverisierte Salvarsanbase zur Bereitung alkalischer Salvarsanlösungen benutzt, so ist in diesem Falle, wie *Ehrlich* und *Hata* hervorheben, zur Darstellung des Mono- bzw. Dinatriumsalzes verhältnismäßig mehr Alkali erforderlich, weil sich die trockene Salvarsanbase schwerer auflöst, als der bei der Neutralisierung der sauren Lösung frisch ausgefallene Niederschlag. Fügt man zu einer alkalischen Salvarsanlösung wieder genügende Menge von Säure (z. B. Durchleiten von Kohlensäure oder Zufügen von Essigsäure) zu, so fällt in diesem Falle die Salvarsanbase als sehr gleichmäßige, feinflockige Suspension aus (*Michaelis*¹).

Für die Bereitung der alkalischen Salvarsanlösungen hat *Ehrlich* folgende Vorschrift angegeben: 0.2 g Dichlorhydrat (Präparat 606) werden abgewogen und in ein steriles Reagensglas gebracht. Man setzt zuerst etwa 0.5 cm³ Methylalkohol und dann 5 cm³ Wasser hinzu und zerrührt mit einem Glasstäbchen. Ist die Lösung größtenteils erfolgt, so gießt man den gelösten Teil in einen Meßzylinder ab, fügt zum Rest wieder etwas Wasser und 0.4 cm³ Normalnatronlauge hinzu und zerrührt, bis komplette Lösung erfolgt ist. Werden nun die beiden Lösungen im Meßzylinder zusammengegossen, so bildet sich eine Trübung. Man fügt 0.8 cm³ Normalnatronlauge hinzu und rührt mit dem Glasstäbchen leicht um. Der Niederschlag löst sich dann ganz auf. Die angegebene Menge Natronlauge ist etwas mehr (siehe unten), als eigentlich zur Lösung, d. h. zur Bildung des Mononatriumsalzes notwendig ist; sie ist absichtlich so bemessen, um die Auflösung möglichst zu beschleunigen, was wegen der leichten Oxydierbarkeit der Substanz wichtig ist. Nun fügt man unter stetem Umrühren stark verdünnte Essigsäure tropfenweise hinzu, bis die gebildeten Flocken nur schwer sich auflösen und setzt schließlich einen Tropfen Natronlauge zu, um die Lösung (Mononatriumsalz) ganz klar zu machen. Dann wird mit Wasser auf bestimmtes Volumen aufgefüllt. Um die Oxydation möglichst einzuschränken, muß man bei der Lösung sehr schnell verfahren; dabei ist starkes Schütteln zu vermeiden, damit sich nicht in der Lösung Luftbläschen bilden. Aus diesem Grunde verbietet sich auch eine Filtration der Lösungen; daher müssen das zur Lösung zu verwendende Wasser, die Natronlauge und die Essigsäure stets ganz klar und frisch sein.

Zur Umwandlung von 100 mg des Dichlorhydrates in die Salvarsanbase sind nach *Darier* und *Cottenot* zirka 0.5 cm³, in das Mononatriumsalz nach *Ehrlich* 0.54 cm³, nach *Roth*⁵) 0.65 bis 0.7 cm³ einer normalen Natronlauge erforderlich, während 0.84 bis 0.9 cm³ die Bildung des Dinatriumsalzes bewirken [*Myers*²), *Lake*, *Roth*⁵), *Oliver* und *Douglas*³) u. a.]. Das im Handel in Pulverform käufliche *Salvarsannatrium* stellt das Dinatriumsalz des Dioxydiamidoarsenobenzols dar, ist aber nach Angabe der Autoren (vgl. *B. Macallum* u. a.) hinsichtlich seiner therapeutischen Wirkung dem Altsalvarsan unterlegen.

Für klinische und experimentelle Zwecke wurde das oben angeführte, von *Ehrlich* bei der Erprobung des Salvarsans im Tierversuch befolgte

Lösungsverfahren von *Ehrlich* selbst und von zahlreichen anderen Autoren in mannigfacher Weise modifiziert. Außer Methylalkohol hat *Ehrlich* besonders Glykol (Äthylenglykol (CH_2OH)₂) zum Anlösen des Dichlorhydrats (3 cm³ Glykol auf 0.3 bis 0.6 g Altsalvarsan) empfohlen.

*Taegé*²⁾ benutzte Glycerin zum Anrühren des Salvarsans, und zwar zwei Tropfen auf 0.1 g Substanz, während die meisten anderen Autoren durch Einbringen des Pulvers in eine abgemessene Menge destillierten Wassers, sodann durch Zufügen von Natronlauge in der zur Lösung des entstehenden Niederschlages erforderlichen Menge (Mononatriumsalz) oder im Überschuß (Dinatriumsalz) und hierauf durch weitere Verdünnung mit Aqua destillata, mit Kochsalzlösung verschiedener Konzentration [z. B. *Marschalkó*¹⁾ 2), *Fleig*⁶⁾: 0.4 bis 0.6%ige Kochsalzlösung; *Hering*, *Auer*¹⁾ 2), *Fleig*⁶⁾ u. a.: 0.9%ige Kochsalzlösung; *Wiesenack*¹⁾ 2): 1%ige Kochsalz- oder Normosalösung], mit Zuckerlösungen (Glucose, Lactose, Galaktose) wechselnder Stärke [*Fleig*⁶⁾, *Duhot*⁸⁾ 2), *Danyš*⁶⁾, *Pranter*¹⁾ 2), *Wiesenack*²⁾, *Kopaczewski*¹⁾, *Oliver* und *Douglas*¹⁾, *Minet*¹⁾ 2)] oder mit Serum [*v. Schubert*, *Spiethoff*³⁾ 4) 5), *Marinesco*, *Marinesco* und *Minea*²⁾, *Stühmer*³⁾, *Kötter*, *Roick*, *Bergmann*, *Wiesenack*¹⁾ 2), *Samovici*] die zur Injektion bestimmten Lösungen bereiteten. Es ist hier nicht der Platz, um die große Zahl der besonders in den ersten Jahren nach der Einführung des Salvarsans in die ärztliche Praxis angegebenen Lösungsvorschriften, welche zum größten Teil nur noch historisches Interesse haben, aufzuzählen. Betreffs Einzelheiten und Literatur sei auf das Übersichtsreferat von *Meirowsky* und *Kretzmer* sowie auf die im vorliegenden Handbuch enthaltenen Abschnitte über Methodik und Technik der Salvarsantherapie verwiesen.

Durch die früher übliche Verwendung von Methyl- oder Äthylalkohol zum Anfeuchten des Salvarsans als Hilfsmittel bei der Herstellung der Salvarsanlösungen (*Ehrlich* und *Hata*) wird die Toxizität der Präparate nicht gesteigert. *Wechselmann*¹⁾ und *v. Grosz* haben zwar vom klinischen Standpunkt aus auf die Gefahren, welche die Einverleibung von Methylalkohol in sich schließt, hingewiesen. In Anbetracht der geringen, bei der entsprechend der ursprünglichen Vorschrift zur Lösung des Altsalvarsans zur Verwendung kommenden Methylalkoholmengen war aber a priori mit einer Vergiftungsgefahr nicht zu rechnen. Die experimentellen Ergebnisse bestätigen diese Annahme. *Fleig*⁶⁾ konnte bei seinen Versuchen keine erhöhte Giftigkeit der mit Hilfe von Methylalkohol hergestellten sauren Salvarsanlösungen feststellen. *Lake*, der vergleichende Versuche über die Beeinflussung der Toxizität des Salvarsans durch Anlösen mittels Äthylalkohols anstellte, konnte sogar eine wesentliche Herabsetzung der Toxizität der von ihm geprüften Präparate konstatieren. Er nimmt an, daß der Alkohol die Löslichkeit des Salvarsans in Wasser dadurch erhöht, daß er das Pulver vollständig durchtränkt und dadurch die Bildung der nach Zufügen von Wasser sonst auftretenden gelatinösen Massen verhindert.

Während die Lösungen des Dichlorhydrats des Dioxydiamidoarsenobenzols eine relative Stabilität besitzen und selbst durch Schütteln nur sehr langsam infolge von Oxydationsprozessen eine mit Zunahme ihrer Giftigkeit verbundene Änderung ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften erkennen lassen [*Yakimoff*⁵⁾, *Fleig*¹⁾ 2) 3) 4) 5) 6), *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁸⁾, *Voegtlin* und *Smith*³⁾; siehe auch *Eitner*] sind, wie bereits kurz erwähnt, die alkalisierten wässerigen Salvarsanlösungen, ebenso wie alle Phenole in alkalischer Lösung wesentlich labiler [*Ehrlich* und *Hata*,

*Ehrlich*²³⁾ (Schlußbemerkungen zu Bd. 2 und 3), *Michaelis*³⁾, *Yakimoff*⁵⁾, *Roth*^{1) 2)}, *Raiziss* sowie *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁸⁾]. Beim Stehen an der Luft ändert sich durch Oxydations- und Kondensationsvorgänge, welche an der Orthoamidophenolgruppierung angreifen und zu einer Vergrößerung des Moleküls führen (vgl. *Myers*³⁾), sowohl die chemische Zusammensetzung wie auch der physikalische Zustand und damit auch die Verträglichkeit der mit destilliertem Wasser bereiteten alkalisierten Salvarsanlösungen in der Art, daß nach wenigen Minuten bis mehreren Stunden eine mehr oder weniger deutliche Trübung und schließlich eine Ausflockung sowie eine allmähliche Braunfärbung der ursprünglich klaren hellgelben Flüssigkeit eintritt. Am labilsten ist nach den Untersuchungen von *Myers*³⁾ das Mononatriumsalz, während das Dinatriumsalz sich bei Sauerstoffzutritt weniger leicht zersetzt. Die alkalischen Lösungen der Metallsalvarsane, z. B. des Kupfersalvarsans und vor allem des von *Kolle*⁵⁾ in die Therapie eingeführten Silbersalvarsans verhalten sich hinsichtlich ihrer Haltbarkeit ähnlich wie die Lösungen des Dinatriumsalzes des Altsalvarsans.

Wie *Oliver* und *Douglas*¹⁾, *J. L. Kritschewsky*^{1) 2)}, sowie *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*²⁾ bei Lösungen des Dinatriumsalzes, aber auch des Dichlorhydrates des Dioxydiamidoarsenobenzols nachwiesen, sind die physikalischen und chemischen Veränderungen der Salvarsanlösungen bis zu einem gewissen Grade von der Konzentration der Lösungen abhängig (siehe auch *Klemensiewicz*). Während nämlich bei einer Salvarsanverdünnung (Dinatriumsalz) 1:1600 schon nach etwa 5 bis 20 Minuten, bei 1:800 nach ein bis zwei Stunden eine deutliche Trübung festzustellen war, konnte eine solche bei stärkeren und schwächeren Konzentrationen (1:400, 1:200, 1:3200) erst nach sechsständigem, bei noch stärker oder noch schwächer konzentrierten Lösungen erst nach ungefähr 22ständigem Stehen an der Luft beobachtet werden. Die Trübung nimmt progressiv an Stärke zu, schließlich bildet sich ein flockiges Präcipitat, welches sich zu Boden setzt, durch Schütteln sich aber wieder verteilen läßt. Gleichzeitig mit der Trübung erfolgt eine auf chemischer Zersetzung beruhende Farbveränderung der Lösung, die allmählich dunkelgelb bis braun gefärbt erscheint. Nach *Bergmann* sowie *J. L. Kritschewsky* wird diese in sauren und alkalischen Salvarsanlösungen eintretende Niederschlagsbildung, die auf einer hydrolytischen Abspaltung der freien Salvarsanbase und einer Konglomeration der ausgefallenen Salvarsanteilchen beruht, durch Auflösen des Salvarsans in Serum, nach *Fleig*⁶⁾ durch Zuckerzusatz (Traubenzucker, Milchzucker) abgeschwächt.

Voegtlin, *Johnson* und *Dyer*²⁾ wiesen nach, daß die Viscosität 1%iger und verdünnterer Lösungen des Salvarsandichlorhydrats beim Stehen bei konstanter Temperatur (20°) in gesetzmäßiger Weise sinkt. Höher konzentrierte Lösungen zeigen das umgekehrte Verhalten, ihre Viscosität nimmt beim Stehen zu. Die Toxizität stark viscöser Lösungen ist um ein Vielfaches größer als die Giftigkeit gleichkonzentrierter, wenig viscöser Lösungen. Ähnliche Verhältnisse bestehen auch bei dem Mononatriumsalz. Eine einwandfreie Beobachtung der Viscositätsänderung ist hier jedoch nur bei Vermeidung des Sauerstoffzutrittes möglich, da eine Oxydation der Substanz zu Arsinoxid der physikalischen Änderung entgegenwirkt.

Bei Verhinderung des Sauerstoffzutrittes sind aber, wie schon *Yakimoff*⁵⁾ feststellte, auch alkalisierte Salvarsanlösungen mehrere Tage unverändert haltbar. Werden die die Lösungen enthaltenden Röhrchen mit der Luftpumpe von Sauerstoff befreit, unter Luftabschluß oder unter Stickstoffatmosphäre eingeschmolzen und im Eisschrank aufbewahrt, so sollen sie nach den Angaben von *Stetson* sowie *Masucci* sogar noch nach mehreren Monaten keine Änderungen ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften bzw. ihrer Toxizität aufweisen, was allerdings von *Stokes*⁵⁾ nur bedingt bestätigt wird.

Interessanterweise geht aber, wie die Untersuchungen von *Hunt*, *Lake* sowie *Roth*⁵⁾ zeigen, die Toxizitätszunahme alkalischer Salvarsanlösungen den beim Stehen an der Luft stattfindenden chemischen Veränderungen wenigstens im Anfang nicht parallel. Diese Autoren konnten nämlich nachweisen, daß 1 bis 2%ige wässrige Lösungen des Altsalvarsans nach dem Zusatz der zur Bildung des Dinatriumsalzes erforderlichen Alkalimenge zunächst, d. h. während der ersten halben Stunde eine geringe Abnahme und dann erst eine Steigerung der Giftigkeit für weiße Ratten aufweisen. Weiterhin konnte festgestellt werden (*Reports of the special committee No. I, Myers*³⁾), daß manche Handelsmuster des Altsalvarsans, die in alkalischer Lösung eine starke Tendenz zur Ausflockung zeigten, von Versuchstieren in den bei der Prüfung auf Unschädlichkeit üblichen Dosen glatt vertragen wurden, während andere Präparate, deren Lösungen lange Zeit hindurch unverändert blieben, eine erhebliche Toxizität aufwiesen.

Neben diesen Faktoren hat man insbesondere die mangelnde Keimfreiheit des zur Lösung des Altsalvarsans und auch der anderen Arsenobenzolderivate benutzten destillierten Wassers für die nach Salvarsaninjektionen gelegentlich auftretenden Vergiftungserscheinungen von seiten des Organismus verantwortlich gemacht. Man glaubte, daß unter der Wirkung der in der Lösung enthaltenen Mikroben bzw. deren Endotoxine einerseits die chemische Umwandlung des Arsenobenzols in die toxischen Oxydationsstufen beschleunigt wird, daß aber andererseits auch eine direkte Bakterienendotoxinwirkung auf den mit derartigen keimhaltigen Lösungen behandelten Organismus in Frage kommen kann.

Vor allem war es *Wechselmann*^{1) 2) 3)}, der das Zustandekommen der Salvarsanschädigungen durch diesen sogenannten „organischen Wasserfehler“ zu erklären versuchte. *Ehrlich*^{17) 19) 23) 24) 27) 29)} hat sich dieser Ansicht insbesondere auf Grund der Beobachtungen von *Bingel*^{1) 2)}, *Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*⁵⁾ *P. Th. Müller*, *Swift* und *Ellis*¹⁾, *Hort* und *Penfold*^{1) 2)}, *Leredde* und *Kuenemann*, *Mc. Intosh*, *Fildes* und *Dearden*^{1) 2) 3)}, *Almkvist*¹⁾, *Bernheim*, *Stümpke*¹⁾, *Brückler*¹⁾, *Rietschel*, *Heidenhain* und *Ewers* [siehe auch *Schramm*, *Barladean*, *Tillmans* und *Mildner*, *D. Loeffler*, *Dreyfus*^{1) 2)}] und zahlreicher anderer Autoren angeschlossen und die Ursache wenigstens eines Teiles der dem Salvarsan zur Last gelegten akuten Nebenwirkungen, namentlich des Fiebers, besonders bei deren gehäuften Auftreten in bestimmten Krankenhäusern, in diesem Faktor erblicken zu müssen geglaubt. Die vergleichenden klinischen und experimentellen Untersuchungen der genannten Forscher ergaben nämlich, daß schon physiologische Kochsalzlösung, die mit nicht

ganz frischem, d. h. mit keimhaltigem destillierten Wasser bereitet war, trotz ausreichender Sterilisation nach parenteraler Einverleibung Fieberreaktionen auslösen kann*) und daß bei Verwendung derartigen bakteriell verunreinigten Wassers zur Herstellung der Salvarsanlösungen der Organismus auf deren intravenöse Einverleibung unter Umständen mit den gefürchteten Intoxikationserscheinungen antwortet. Da diese Nebenwirkungen, wie gesagt, auch dann auftraten, wenn das keimhaltige Wasser vor seiner Verwendung nochmals sterilisiert wurde, also keine lebenden, sondern nur noch abgetötete Bakterien enthielt, nahm man an, daß die nach der Injektion zu beobachtenden Reaktionen auf eine Endotoxinwirkung zu beziehen seien (siehe auch *Parnell* und *Fildes*).

Immerhin war aber die ursächliche Bedeutung, welche man auf Grund dieser Befunde den im destillierten Wasser enthaltenen bakteriellen Verunreinigungen oder den aus abgetöteten Mikroorganismen stammenden Eiweißsubstanzen ganz allgemein zuschrieb, nur zum Teil berechtigt, wie sich im Laufe der Jahre herausstellte. Es zeigte sich nämlich sowohl im Tierexperiment als auch bei klinischer Beobachtung, daß einerseits die in dem käuflichen destillierten Wasser in geringen Mengen enthaltenen saprophytischen Wasserbakterien die Verträglichkeit der damit bereiteten Salvarsanlösungen nicht oder nur wenig beeinflussen, daß andererseits auch bei Verwendung von doppelt destilliertem Wasser unerwünschte Reaktionen nach intravenösen Salvarsaninjektionen auftreten können [*Arzt* und *Kerl*¹⁾, *Marschalkó* und *Veszprémi*²⁾, *Nobl* und *Peller* (siehe auch *Nobl*), *Wachenfeld*, *Luithlen* und *Mucha*, *J. Camus*²⁾, *Obermiller*¹⁾²⁾, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾, *Maie*]. Da das Altsalvarsan gewöhnlich in verhältnismäßig großen Flüssigkeitsmengen (zirka 200 cm³) gelöst in die Venen infundiert wird, besteht nach *Giemsa*²⁾ die Möglichkeit, daß bei Verwendung nicht frisch aufgekochten sterilen destillierten Wassers dessen Sauerstoffgehalt eine beschleunigte Oxydation und dadurch eine erhöhte Toxizität der Injektionsflüssigkeit bewirken kann („Sauerstofffehler“). Nur im Falle einer Beimengung gewisser pathogener Bakterien, welche, wie z. B. die Colibacillen, auch in abgetötetem Zustand eine pyrogene Wirkung entfalten, scheint die Gefahr einer wesentlichen Toxizitätserhöhung des Salvarsans gegeben zu sein [*Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*⁵⁾, *Ehrlich*²⁹⁾]. Wenn daher auch dem „organischen Wasserfehler“ die ihm ursprünglich vindizierte prominente Rolle beim Zustandekommen der unerwünschten Salvarsannebenwirkungen tatsächlich nicht zukommt, so ist es doch zweifellos eine Selbstverständlichkeit, daß für therapeutische Zwecke nur solche Lösungen Verwendung finden, die mit sterilem Wasser hergestellt sind**).

Der besonders in den alkalisierten Lösungen des Altsalvarsans stattfindende Zersetzungsprozeß kann weiterhin, wie durch klinische und experimentelle Erfahrung festgestellt wurde, durch eine Reihe verschiedener Einflüsse beschleunigt oder aber verlangsamt werden.

*) Nach *Heubner* beruhen allerdings die Temperatursteigerungen nach Injektionen physiologischer Kochsalzlösung auf einer fiebererzeugenden Wirkung der Natriumionen. Ringerlösung beeinflusst im Gegensatz hierzu nach diesem Autor die Körpertemperatur nicht.

**) In Quarzapparaten doppelt destilliertes steriles Wasser wird, in Ampullen abgefüllt, von der Hirschapotheke, Frankfurt a. M. (Dr. *E. Fresenius*) in den Handel gebracht [siehe *Dreyfus*²⁾].

So konnte *R. Hunt* den experimentellen Nachweis erbringen, daß alkalisierte Salvarsanlösungen durch kürzeres oder längeres Erwärmen auf 40 bis 60° im Gegensatz zu der sonst allgemein verbreiteten Ansicht keine Steigerung, sondern eine unter Umständen recht beträchtliche Einbuße ihrer toxischen Eigenschaften erfahren. Diese Herabsetzung der Giftigkeit war dann besonders deutlich, wenn zu den Versuchen Fabrikationsnummern des Altsalvarsans verwendet wurden, welche trotz chemisch einwandfreier Zusammensetzung eine zu starke Toxizität für Versuchstiere (Ratten) aufwiesen und deshalb nicht in den Verkehr gegeben wurden. So wurde z. B. ein Präparat, das vor der Erwärmung Ratten schon in einer Dose von 60 mg pro Kilogramm Körpergewicht akut tötete, nach etwa halbstündigem Erwärmen noch in einer Menge von 150 mg reaktionslos vertragen. Diese entgiftende Wirkung des Erwärmens wurde auch beim Neosalvarsan von *Kolle* im Georg Speyer-Hause festgestellt. *Kolle* neigt zu der Annahme, daß giftige, nur in kleinsten Mengen und daher chemisch nicht nachweisbare, dem Salvarsan beigefügte Verbindungen, z. B. den Fällungsmitteln anhaftende Verunreinigungen durch das Erhitzen zerstört werden. Da die Giftigkeit der Ausgangspräparate, wie chemisch und biologisch festgestellt wurde, nicht etwa auf einen vermehrten Gehalt an toxischen Nebenprodukten, vor allem an Aminophenolarsinoxyd, die Herabsetzung der Toxizität durch Erwärmung dementsprechend auch nicht auf eine weitere Oxydation dieser Verbindung zu der nur wenig toxischen Aminophenolarsinsäure zurückzuführen war, kommen nach *Hunt* für die Erklärung des Phänomens nur zwei Möglichkeiten in Betracht: Entweder beruht die starke Toxizität der nicht erwärmten Präparate auf der Beimengung einer in der Wärme, besonders in Gegenwart von Alkali leicht hydrolysierbaren giftigen Verbindung oder aber, was seiner Meinung nach erheblich wahrscheinlicher ist, auf einem dem tierischen Organismus wenig zuträglichen physikalischen Zustand ihrer Lösungen, der sodann durch die Wärmeeinwirkung in entsprechender Weise modifiziert wird. Auch die Befunde von *Lake*, der Altsalvarsan als Dichlorhydrat vergleichsweise in kaltem und in kochend heißem Wasser löste, dann mit Alkali versetzte und zur Bestimmung der Toxizität an Ratten injizierte, sprechen in diesem Sinne. Während nämlich manche Fabrikationsnummern durch das Lösen in kochendem Wasser eine starke Zunahme der Giftigkeit aufwiesen, war bei anderen Handelsprodukten des Altsalvarsans kein Unterschied zwischen den mit kaltem und den mit heißem Wasser hergestellten Lösungen hinsichtlich ihrer Toxizität nachzuweisen.

Die von *Hunt* geäußerte, besonders auch von *Myers*³⁾, *Browning*³⁾ ⁴⁾ u. a. (siehe auch Reports of the special committee No. I) vertretene Ansicht, daß die Verträglichkeit des Salvarsans in hohem Grade von dem physikalischen Zustande seiner Lösung abhängig

ist, daß also entsprechend dem kolloidalen oder semikolloidalen Charakter der Salvarsanlösungen [Bauer, Klemensiewicz, Myers³⁾ 4), Karsner und Hanzlik, Oliver und Douglas¹⁾, Sherndal, Raiziss und Garvon²⁾, Freundlich, Stern und Zoher, Voegtlin, Johnson und Dyer²⁾; vgl. auch Gray] ein gewisser Dispersitätsgrad das Optimum hinsichtlich der Verträglichkeit darstellt, hat eine Anzahl Autoren veranlaßt, sich mit der Beeinflussung der chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie der Toxizität von Salvarsanlösungen durch Elektrolyte zu beschäftigen.

Schon in den ersten Jahren der Salvarsanära haben verschiedene Autoren [Gonder⁴⁾, Duhot⁴⁾, Sicard und Leblanc, Lévy-Bing, Emery²⁾ 3) 4), Schramm, Matzenauer, Tillmans und Mildner, siehe dagegen Richaud und Gastaldi] darauf hingewiesen, daß geringe mineralische Beimengungen (Blei, Kupfer, Silikate, Alkalisalze) in dem zur Lösung des Salvarsans verwendeten Wasser, z. B. infolge Minderwertigkeit der zur Herstellung des Destillierapparates benutzten Materialien, die Toxizität der Injektionsflüssigkeit, wie Ehrlich²³⁾ annahm, infolge plötzlich eintretender Autooxydationsprozesse, erhöhen können (sogenannter „anorganischer Wasserfehler“). Roth⁵⁾ konnte, wie schon früher Ehrlich und Hata, dieselbe Beobachtung machen, wenn er nicht einwandfreie Natriumhydroxydlösungen zur Alkalisierung des gelösten Dichlorhydrates benutzte und Stokes und Busman stellten fest, daß bei Verwendung von älteren Gummistopfen zum Verschluß der zur Bereitung der Salvarsanlösungen dienenden Glasgefäße häufig unangenehme, auf eine erhöhte Toxizität der Lösungen zu beziehende Reaktionserscheinungen von seiten der damit behandelten Patienten zu beobachten waren. In ähnlicher Weise ist zweifellos auch anzunehmen, daß minimale Spuren gewisser zur Darstellung des Dioxydiamidoarsenobenzols erforderlicher, an sich vollständig indifferenten Reagenzien, Fällungsmittel u. dgl., welche sich trotz sorgfältigsten Arbeitens aus dem Endprodukt nicht restlos entfernen lassen, einen gewissen Einfluß auf die Löslichkeit und damit offenbar auch auf die Verträglichkeit in dieser oder jener Richtung ausüben [Strzyzowski¹⁾, Myers und Dumez, Reports of the special committee No I, Jackson und Smith, J. M. Smith, Raiziss und Proskouriakoff, Raiziss und Gavron¹⁾, Voegtlin und Smith²⁾ 3) 4) 5), Myers³⁾ 4), Jeanselme und Pomaret³⁾, R. Hunt, Christiansen¹⁾ 2) 3) 4), Christiansen und Norton, King, Sherndal u. a.].

Nach Einführung der intravenösen Applikationsweise des Altsalvarsans wurde längere Zeit hindurch die Frage ventiliert, ob das Präparat in destilliertem Wasser oder aus Gründen der Isotonie nicht zweckmäßiger in physiologischer oder etwas schwächerer Kochsalzlösung gelöst infundiert werden solle. Während nach manchen Autoren [Brückler¹⁾, Wachenfeld, Fleig⁶⁾] der Kochsalzgehalt der Lösung auf die Verträglichkeit keinen Einfluß hat, haben andere Kliniker, vor allem Marschalkó¹⁾ 2) sowie Miedreich¹⁾ 2) angegeben, daß Salvarsanlösungen mit einem Gehalt von 0.5% Kochsalz wesentlich besser vertragen werden, als die mit reinem Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Injektionsflüssigkeiten. Während nun aber Marschalkó¹⁾ 2) die Ursache hierfür in einer Ausschaltung osmotischer Druckdifferenzen erblickte, konnten H. Mayer, Danysz¹⁰⁾ 11), Karsner und Hanzlik sowie Oliver und Douglas¹⁾ zeigen, daß der Gehalt der Salvarsanlösungen an Kochsalz oder anderen Elektrolyten einen sehr wesentlichen Einfluß auf die Schnelligkeit des Eintrittes und auf die Intensität der oben erwähnten physikalischen Veränderungen ausübt. H. Mayer beobachtete nämlich, daß in physiologischer Kochsalzlösung die Ausfällung des

Salvarsans sehr viel rascher und stärker erfolgt als in 0·5%iger Kochsalzlösung*). Andererseits konnte *Wiesenack*²⁾ durch vergleichende Toxizitätsprüfungen an Mäusen zeigen, daß die subcutan gegebene maximal erträgliche Dosis des in Wasser gelösten Altsalvarsans (0·008 g pro 20 g Lebendgewicht) durch Auflösen des Präparates in 1%iger Kochsalzlösung auf das Dreifache gesteigert werden kann. Bei Verwendung von 1%iger Normosallösung zur Herstellung der Salvarsanverdünnung wurde von den meisten Tieren sogar das Vierfache der sonst erträglichen Höchstmenge symptomlos ertragen. Auch bei intravenöser Injektion war die bessere Verträglichkeit des in 1%iger Normosallösung aufgelösten Salvarsans deutlich ausgesprochen. Die Verwendung von Lithium-, Kalium-, Strontiumsalzen zur Lösung der Salvarsanpräparate steigert die Giftigkeit der Arsenobenzolderivate wesentlich (*Kolle* und *F. Leupold*; vgl. auch *Jacobssohn* und *Sklarz*¹⁾).

Zahlreiche Autoren versuchten in dieser Art durch geeignete Zusätze zu den Arsenobenzollösungen deren Haltbarkeit zu erhöhen bzw. ihre Toxizität herabzusetzen und auf diese Weise vor allem die akuten, meist im unmittelbaren Anschluß an die Injektionen auftretenden bedrohlichen Zwischenfälle zu vermeiden. Da nach dem bis heute vorliegenden Experimentalmaterial eine teilweise Entgiftung des Salvarsans ohne Beeinträchtigung der therapeutischen Wirksamkeit, wie bereits erwähnt, auf die verschiedenste Weise möglich ist, da ferner nach den experimentellen Ergebnissen zahlreicher Forscher [*Sachs* (siehe auch *Ritz* und *Sachs*^{1) 2)}, *Sachs* und *Nathan*), *Danyz*^{6) 7) 8) 9) 10) 11)}, *Kolle*, *Schlossberger* und *Leupold*, *Hanzlik* (siehe auch *Hanzlik* und *Karsner*^{1) 2) 3)}, *Karsner* und *Hanzlik*), *Widal*, *Abrami* und *Brissaud*, *Lumière* (siehe auch *Lumière* und *Couturier*), *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾ (siehe auch *Pomaret*^{4) 5) 6) 7)}, *Kopaczewski*^{1) 2)}, *Dale*²⁾, *Milian*⁶⁾, *Laumônier*, *Golay* u. a.; ältere Literatur siehe bei *Doerr*^{1) 2) 3)} sowie *Coca*] diese akuten „anaphylaktoiden“ Nebenerscheinungen, die eine vollkommene Übereinstimmung mit dem nach intravenöser Injektion anderer kolloidaler Substanzen in Erscheinung tretenden Symptomenkomplex aufweisen (siehe S. 158), vielleicht zum Teil auf physikalisch-chemische Vorgänge, wie auch auf rein strukturechemisch aufzufassende Veränderungen des Arsenobenzolmoleküls zurückzuführen sind, liegt es nahe, den Mechanismus dieser entgiftenden Manipulationen sowohl in einschneidenden chemischen Veränderungen des Arsenikals als auch zum Teil in Modifikationen seiner physikalischen Eigenschaften, die dann ihrerseits wieder eine andersartige Verteilung, Speicherung und Ausscheidung des Dioxydiamidoarsenobenzols bedingen können, zu suchen. Hier ist noch ein Feld für die chemische bzw. physikalisch-chemische Forschung in Verbindung mit biologischen Versuchen.

Die Auffassung, daß durch den Zusatz geeigneter, entgiftend wirkender chemischer Stoffe zum Salvarsan dessen Charakter als der einer Arsenobenzolverbindung keine Änderung erfährt, schließt natürlich nicht die Möglichkeit aus, daß die beiden Komponenten des Gemisches eine mehr

*) Eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Elektrolyten weist das Hexaminoarsenobenzol auf, das als Carbaminat beim Verdünnen mit Kochsalzlösung fast momentan ausfällt.

oder weniger feste chemische Verbindung miteinander eingehen. Im Gegenteil konnte durch biologische und chemische Untersuchung zahlreicher derartiger Kombinationen (Neosilbersalvarsan, Sulfoxylsalvarsane mit Stabilisatoren, Zuckersalvarsan) die in Anbetracht der starken Reaktionsfähigkeit des Arsenobenzolmoleküls a priori bestehende Wahrscheinlichkeit, daß die entgiftende Wirkung gewisser Chemikalien auf das Salvarsan auf einer Bildung neuer, mehr oder weniger stabiler chemischer Verbindungen mit ihnen eigenen biologischen Eigenschaften beruht, als Tatsache bewiesen werden. Eine derartige Herabsetzung der Toxizität des Salvarsans durch chemische Substitution ist aber, wie schon *Ehrlich* (siehe bei *Ehrlich* und *Hata*) ausführte, nur in der Weise möglich, daß das betreffende chemische Radikal in einen oder mehrere Substituenten des Benzolrestes eingeführt wird, den Arsenobenzolrest als solchen jedoch intakt läßt.

Ehrlich^{23a}) [siehe auch *Ehrlich*²³), Schlußbemerkungen zu Band 2 und 3] hat in der Absicht, die leichte Oxydierbarkeit alkalischer Salvarsanlösungen herabzusetzen, als erster derartige Versuche über die entgiftende Wirkung chemischer Zusätze zum Salvarsan angestellt. Am besten erwies sich ihm für seine Zwecke das formaldehydsulfoxylsaure Natrium oder „Hyraldit“, ein in der Färberei viel verwendetes Reduktionsmittel. Es zeigte sich, daß, wenn einer alkalischen Salvarsanlösung eine entsprechende Menge dieses Salzes zugesetzt wird, diese Lösung eine rasche Steigerung der Toxizität auch an der Luft nicht erfährt. Es sei hier gleich bemerkt, daß im Gegensatz hierzu beim Neosalvarsan, bei welchem der Hyraldit an der Aminogruppe des Arsenobenzolmoleküls sich befindet, Oxydation und zugleich Zunahme der Giftigkeit erfolgt, worauf nochmals weiter unten eingegangen wird.

Als im weiteren Verfolg der Beobachtung, daß die Haltbarkeit alkalisierter Salvarsanlösungen durch Hyralditzusatz erhöht wird, die originäre Salvarsanlösung (Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzols) mit Hyralditlösung versetzt wurde, entstand alsbald ein starker Niederschlag, der sich bei Zusatz von dünner Sodalösung leicht und mit neutraler Reaktion auflöste. Es war dadurch bewiesen, daß der ursprüngliche Niederschlag unverändertes Salvarsan nicht mehr darstellte, da dieses in dünner Sodalösung unlöslich ist und seine alkalischen Lösungen, selbst diejenigen, die dem Monophenolat entsprechen, starke alkalische Reaktion besitzen. Je nach den Mengen des Hyralditzusatzes kann nur eine oder können beide Amidogruppen des Salvarsans diese Substitution erfahren. Während nun z. B. durch die Einführung eines Essigsäurerestes und der Methansulfosäure sowie anderer Substituenten in die Aminogruppe des Salvarsanmoleküls zwar eine Entgiftung des Präparates, gleichzeitig aber auch eine Verminderung seines Heilwertes eintrat, zeigte es sich auf Grund vergleichender Toxizitätsprüfungen und therapeutischer Versuche, daß die mit Hyraldit hergestellten Verbindungen als Ersatz des Salvarsans dienen konnten.

Die Angabe *Ehrlichs*, daß im Neosalvarsan das Hyraldit nur in die eine der beiden Amidogruppen eingeführt ist, hat indessen eine gewisse Berichtigung erfahren müssen. Vor allem zeigte sich, daß der Arsengehalt des Kondensationspräparates (18 bis 20%

gegenüber 30% beim Altsalvarsan) ein wesentlich geringerer war, als einem reinen Monosubstitutionsprodukt entsprechen würde [Lehmann, Report of the special committee Nr. I, Raiziss und Falkov, de Myttenaere, Cheinisse¹), A.D. Macallum¹)²), Patta¹), Schamberg, Kolmer und Raiziss⁸), Ritz und Wüest (siehe auch Hart und Payne)]. Durch genaue chemische Analyse konnte weiter nachgewiesen werden, daß das Neosalvarsan keine einheitliche Verbindung, sondern ein Gemisch darstellt, welches neben der Mono- und der Diformaldehydsulfoxylatverbindung, die zusammen etwa zwei Drittel des Präparates ausmachen, noch freies Hyraldit sowie anorganische Salze (Natriumsulfat, Kochsalz) in wechselnden Mengen enthält. Außerdem ist aber anzunehmen, daß ein geringer Anteil (0.28 bis 0.92%) des im Neosalvarsan enthaltenen Schwefels (8.25 bis 11.13%) an den Benzolring oder eines der beiden Arsenatome direkt verankert ist (Raiziss und Falkov). Die wechselnde Zusammensetzung des Präparates macht es verständlich, daß die Verträglichkeit verschiedener Handelspräparate bzw. ihre Toxizität für Versuchstiere ebenso wie ihre Löslichkeit und Haltbarkeit innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken (Roth⁵)⁶).

Entgegen der ursprünglichen Absicht Ehrlichs, neben der Toxizität auch die Oxydierbarkeit des Neosalvarsans durch die Hyralditzugabe herabzusetzen, erwies sich das Neosalvarsan gegenüber dem Altsalvarsan nicht als schwerer, sondern als viel leichter oxydabel [siehe Ehrlich²³), Schlußbemerkungen zu Band 3; Castelli¹)³)⁵), Dalimier¹), Dalimier und Jacquemart, Voegtlin und Smith⁴), Roth¹)²), Schamberg, Kolmer und Raiziss⁸)]. Während, wie oben erwähnt, der außerordentlich sauerstoffgierige Hyraldit, wenn er alkalischen Salvarsanlösungen beigemischt wird, den Sauerstoff an sich reißt und so die Arsenverbindung vor der Oxydation schützt, lenkt er also, wenn er an das Salvarsanmolekül chemisch gebunden ist, infolge seiner starken Oxydierbarkeit den Sauerstoff an das mit ihm vereinigte Dioxydiamidoarsenobenzolmolekül, das dadurch in das Arsinoxyd übergeführt wird.

Beim Schütteln von wässrigen Neosalvarsanlösungen tritt also, wohl infolge der Bildung von Amidophenolarsinoxyd, eine starke Toxizitätserhöhung, aber zunächst keine Farbveränderung und Ausflockung (im Gegensatz zu alkalisierten Altsalvarsanlösungen) ein [Ehrlich²³), Roth³)⁵), Schamberg, Kolmer und Raiziss⁸), Kolle und Leupold, Binz, Bauer u. a.]. Für den Grad der Toxizitätszunahme spielt die Konzentration der Lösung, wenn man nicht direkt Sauerstoff hindurchleitet, eine wesentliche Rolle. Beim Schütteln an der Luft erfolgt die Toxizitätszunahme und dann die Zersetzung des Moleküls, kenntlich an der dunklen Verfärbung, um so rascher, je verdünnter die Lösung ist. Bei Durchleitung von reinem Sauerstoff spielt indessen die Konzentration der Lösung eine weit geringere Rolle. Die Lösungen, welche am besten in der Art hergestellt werden, daß ein abgewogenes Neosalvarsanquantum einer abgemessenen Menge destillierten Wassers zugefügt wird, dürfen daher nur wenig geschüttelt und müssen möglichst rasch injiziert werden. Schlecht lösliche Präparate sind von der therapeutischen Verwendung auszuschließen. In Gegenwart von Elektrolyten, z. B. bei Verwendung einer mehr als 0.4%igen Kochsalzlösung zur Herstellung der Neosalvarsanlösungen kommt es, wie Freud feststellte, zu Trübungen.

Durch die vergleichende experimentelle Erprobung zeigte es sich, daß durch den Eintritt des Hyraldits in das Salvarsan die therapeutische Wirksamkeit des Präparates eine nicht nur dem um etwa ein Drittel geringeren Arsengehalt entsprechende, sondern eine stärkere Herabsetzung erfährt (vgl. chemotherapeutischer Index), daß aber auch die Giftigkeit des Kondensationsproduktes für den Tierorganismus eine starke Abnahme gegenüber dem Ausgangspräparat aufweist [*Castelli*¹⁾ ³⁾ ⁵⁾, *Kersten*¹⁾ ²⁾, *Spiethoff*⁵⁾, *Pearce und Brown*²⁾, *Roth*¹⁾, *Kolle*⁵⁾, *Schamberg, Kolmer und Raiziss*⁷⁾]. Neben seiner leichteren Löslichkeit und seiner neutralen Reaktion hob *Ehrlich*²³⁾ (Schlußbemerkungen zu Band 3) als weiteren wesentlichen Vorteil des Neosalvarsans im Vergleich mit dem Altsalvarsan seine geringe Reizwirkung auf das Gewebe und seine starke Resorbierbarkeit hervor [vgl. auch *Wolbarst, Swift*²⁾, *Duhot*⁵⁾, *Riebes, Stühmer*³⁾, *Schamberg*²⁾]. Alle diese Eigenschaften des Neosalvarsans, einschließlich seiner gegenüber dem Altsalvarsan etwas beschleunigten Ausscheidung und seiner geringeren Giftigkeit, sind wohl als Ausdruck seiner molekularen Löslichkeit und seiner auch in vitro nachweisbaren stärkeren Diffusionsfähigkeit, d. h. einer größeren Dispersität seiner Lösung [*Danysz*¹⁰⁾, *Bauer, Raiziss und Gavron*²⁾, *Freundlich, Stern und Zocher*] aufzufassen. Vielleicht spricht auch die Tatsache, daß akut toxische Wirkungen nach intravenöser Injektion der Dosis toxica minima beim Neosalvarsan verhältnismäßig seltener sind als beim Altsalvarsan, in diesem Sinn [*Roth*³⁾ ⁵⁾, *Hooper, Kolls und Wright*].

*Ehrlich*²³⁾ (Schlußbemerkungen zu Band 3) hat die von ihm und *Castelli*³⁾ gemachte, später von *Schamberg, Kolmer und Raiziss*⁷⁾ (siehe auch *Kolmer*⁵⁾ bestätigte Beobachtung, daß Neosalvarsan bei subcutaner Injektion eine stärkere Giftigkeit als bei intravenöser Einspritzung aufweist, dadurch zu erklären versucht, daß die einverleibten Neosalvarsanlösungen in dem subcutanen Bindegewebe einer starken Oxydation unterworfen sind und daß sie sich dabei in das Paraoxymetaaminophenylarsinoxyd verwandeln, dessen Giftigkeit eine ungleich größere ist, als die der nicht oxydierten Arsenverbindungen. Neben dieser im Unterhautzellgewebe erfolgenden Bildung von Oxyden, die sich durch eine höhere Toxizität, aber auch durch eine stärkere therapeutische Wirksamkeit auszeichnen, tritt aber infolge der schwach sauren Reaktion des subcutanen Bindegewebes auch eine Abspaltung von unlöslicher Salvarsanformaldehydsulfoxylsäure ein, welche als Depot am Injektionsort liegen bleibt und dann therapeutisch nachwirkt (vgl. auch *Ritz und Wüest*). Die hinsichtlich der Toxizität und bemerkenswerterweise auch hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit bei subcutaner und bei intravenöser Applikation des Neosalvarsans zu beobachtenden Unterschiede wären dementsprechend vor allen Dingen darauf zurückzuführen, daß bei subcutaner Injektion offenbar eine erheblich größere Menge des Arsenikals als Depot im Körper verbleibt, als bei direkter Einführung in das Blut, welches infolge seiner schwach alkalischen Reaktion keine Ausfällung der freien Salvarsanformaldehydsulfoxylsäure bewirkt [siehe auch *Jeanseime und Pomaret*³⁾].

Das von *Kolle*¹⁰⁾ ¹¹⁾ ¹³⁾ in Gemeinschaft mit *Binz*²⁾ und *Bauer* durch Einwirkung von Neosalvarsan auf Silbersalvarsan in bestimmten Mengenverhältnissen dargestellte Neosilbersalvarsan stellt eine einheitliche Verbindung dar, welche ebenso wie das Neosalvarsan in Wasser mit neu-

traler Reaktion sich löst. Während jedoch, wie oben erwähnt, die wässrigen Neosalvarsanlösungen bei Sauerstoffzutritt sich rasch zersetzen und dabei eine erhebliche Zunahme ihrer Giftigkeit erfahren, sind die wässrigen Neosilbersalvarsanlösungen außerordentlich stabil und weisen selbst nach 24stündigem Stehen an der Luft keine gesteigerte Toxizität auf. Der Umstand, daß derartige Lösungen nach Durchleiten von Kohlendioxyd klar bleiben, daß also weder die Salvarsanbase, noch die Silbersalvarsanbase ausfällt, ist ein weiterer Beweis dafür, daß es sich bei dem genannten Arsenpräparat um eine neue stabile Verbindung handelt, welche die chemotherapeutischen Vorzüge des Silbersalvarsans mit der praktisch wichtigen leichten Löslichkeit und guten Verträglichkeit des Neosalvarsans verbindet, ohne dessen starke Oxydierbarkeit aufzuweisen [*Kolle*^{10) 11) 13)}].

Bei der von *Linser* (siehe auch *Bülow* und *Schmitz*) in die Syphilis-therapie eingeführten sogenannten „Mischspritze“, d. h. bei der einzeitigen Salvarsanquecksilberbehandlung, die darin besteht, daß Gemische verschiedener Salvarsanpräparate, vor allem des Neosalvarsans mit gelösten Quecksilberverbindungen (Sublimat, Novasurol, Cyarsal usw., z. B. 0.45 g Neosalvarsan in 6 bis 8 cm³ warmen Wassers gelöst + 2 cm³ einer 1%igen Sublimatlösung in der Spritze gemischt) den Patienten intravenös eingespritzt werden, kommt nicht, wie bei den Metallsalvarsanen, speziell dem Neosilbersalvarsan, eine einheitliche chemische Verbindung zur Anwendung. Wie nämlich *Rothmann*, *J. Schumacher*, *Binz* und *Bauer*, *Tollens*, *Oelze*^{1) 2)}, *Forster*, *Brandt* sowie insbesondere *Kolle*^{9) 10) 11) 13)} zeigten, finden in der *Linser*schen Mischung von Sublimat mit Salvarsanpräparaten gleichzeitig verschiedene chemische Reaktionen statt. Altsalvarsan wird zu Paraoxymetaaminophenylarsinoxyd oxydiert, während das Sublimat zu Kalomel oder, bei Anwendung kleiner Sublimatmengen, zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Bei Anwendung von Neosalvarsan oder von Sulfoxylsalvarsan (Präparat 1495) wird dem Sublimat außer der Arsenogruppe auch noch die ebenfalls stark reduzierend wirkende Sulfoxylatgruppe geboten. Neben verschiedenen Arsenverbindungen, vor allem den entsprechenden unlöslichen Arsenobenzolformaldehydsulfoxylsäuren, entsteht hier unter anderem kolloidales metallisches Quecksilber, das nach einiger Zeit in sehr fein verteilter Form sich abzuscheiden beginnt. Die Einführung von Neosalvarsansublimatgemischen nach *Linser* bedeutet also eine Zuführung von metallischem Quecksilber in höchstem Dispersitätsgrade in einer zum Teil, jedoch nicht in unerheblichem Maße durch das beigefügte Sublimat veränderten Neosalvarsanlösung. Die gute Verträglichkeit der Gemische beruht einmal darauf, daß durch die Reduktion des Sublimats zu metallischem Quecksilber die ätzende und toxische Wirkung der Quecksilberionen ausgeschaltet wird. Andererseits ist es aber auch wahrscheinlich, daß das Salvarsan, vielleicht infolge der Elektrolytwirkung auch seinen Dispersitätsgrad ändert. In Anbetracht des labilen Charakters der einzelnen Komponenten sind die Gemische nur kurze Zeit haltbar und müssen daher für therapeutische Zwecke unmittelbar vor der Injektion frisch bereitet werden. Wie *Kolle*^{9) 10) 11)} durch ausgedehnte Versuchsreihen an syphilitischen

Kaninchen zeigte, führen die mit Sublimat versetzten Salvarsanlösungen lediglich zu einer geringen Erhöhung der Wirksamkeit, welche aber keine stärkere Dauerwirkung in sich schließt („chemotherapeutische Aktivierung“).

Eine Kombination des Salvarsans mit Wismut wurde schon durch *Ehrlich* und *Karrer* versucht; das derart dargestellte Wismutsalvarsan ist jedoch eine außerordentlich labile Verbindung, welche selbst in geschlossenen Ampullen und unter Lichtabschluß nicht lange haltbar ist. Neuerdings haben *Sézary* und *Pomaret*¹⁾ Wismut mit Salvarsan in Form der Mischspritze kombiniert (z. B. 0·12 cm³ Eparséno + 0·1 cm³ lösliches Trepol, sofort intramuskulär zu injizieren). Die Autoren geben an, daß auf diese Weise infolge der starken Wirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols auf die fusospirilläre Symbiose das Auftreten der Wismutstomatitis verhindert werden könne. Ein Gemisch von Wismut mit einem Arsenobenzolpräparat wird unter dem Namen „Neobiolo“ (5% Bi und 18% As) von dem Istituto chemioterapico in Florenz in den Handel gebracht (*Rebaudi*).

Über die chemische Zusammensetzung der von *Dub*¹⁾ zu einzeitiger intravenöser Jodsalvarsanbehandlung empfohlenen Gemische liegen bisher keine Untersuchungen vor. Die Injektionsflüssigkeit wird nach *Dub*¹⁾ in der Weise bereitet, daß eine abgewogene Neosalvarsanmenge in 20 cm³ einer Jodjodnatriumlösung (Natr. jodat. 20·0; Aq. dest. 1000·0; Jodi pur. 0·3) aufgelöst wird. Infolge der Bindung des freien Jodes wird die sattgelbe Farbe der Jodlösung heller; außerdem ist ein leichter Knoblauchgeruch wahrzunehmen. Das Gemisch, das nach den Tierversuchen im Vergleich mit reinen Neosalvarsanlösungen keine gesteigerte Toxizität aufweisen soll, ist sofort zu injizieren.

Einen weiteren Beweis für den Zusammenhang zwischen Diffusionsfähigkeit einerseits, Toxizität, Resorbierbarkeit und Ausscheidungsgeschwindigkeit andererseits, liefern die Versuchsergebnisse, die mit dem dem Neosalvarsan in chemischer Hinsicht sehr nahestehenden Sulfarsenol (*Lévy-Bing*, *Lehnhoff-Wyld* und *Gerbay*) erzielt wurden. Bei dieser ebenfalls neutral löslichen Verbindung des Dioxydiamidoarsenobenzols hat die Diffusionsfähigkeit des Salvarsans durch den Eintritt des Formaldehydbisulfits in eine Amidogruppe eine wesentliche Steigerung, die Toxizität, aber auch die therapeutische Wirksamkeit eine Herabsetzung erfahren. Dies kommt darin besonders zum Ausdruck, daß das Präparat ohne Gewebsschädigungen zu bewirken, subcutan injiziert, sowie stomachal verabreicht werden kann (*Lehnhoff-Wyld*, *Lévy-Bing* und *Férond*). Dasselbe gilt auch für das neuerdings von *Voegtlin* und *Johnson* [siehe auch *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*¹⁾] hergestellte Sulpharsphenamin, in dem beide Aminogruppen des Salvarsans mit Formaldehydbisulfit besetzt sind. Für die starke Diffusionsfähigkeit dieser Substanz spricht vor allem die Feststellung, daß die toxischen und therapeutisch wirksamen Dosen bei subcutaner Injektion im allgemeinen nicht wesentlich höher liegen als bei intravenöser Applikationsweise. Das Formaldehydbisulfit des Salvarsans wird im Gegensatz zum Neosalvarsan im Unterhautzellgewebe nicht ausgefällt.

Die Verwendung von isotonischen und besonders hypertonischen Zucker- (Traubenzucker- und Milchzucker-) Lösungen zur Herstellung der für therapeutische Zwecke bestimmten Lösungen des Altsalvarsans wurde erstmals von *Fleig*⁶⁾ empfohlen, der auf Grund ausgedehnter vergleichender Toxizitätsprüfungen eine wesentlich bessere Verträglichkeit der auf diese Weise bereiteten Injektionsflüssigkeiten im Vergleich mit den wässrigen Salvarsanlösungen feststellen konnte. In der Folgezeit wurde die Brauchbar-

keit dieser von *Fleig* inaugurierten Behandlungsmethode von zahlreichen Autoren [*Danysz*⁶⁾, *Minet*^{1) 2)}, *Duhot*^{6a) 8) 9)}, *Pranter*^{1) 2)}, *Wiesenack*²⁾, *Kopaczewski*¹⁾, *Sicard*, *Paraf* und *Forestier*, *Steinberg*, *Cheinnisse*²⁾, *Oliver* und *Douglas*¹⁾, *Mistiaen*, *Silberstein*²⁾, *Silberstein* und *Steinberg* u. a.] auf Grund experimenteller und klinischer Beobachtungen bestätigt. Es zeigte sich, daß durch den Zuckerzusatz nicht nur das Altsalvarsan, sondern auch andere Arsenbenzolderivate, vor allem das Neosalvarsan und das Neosilber-salvarsan eine Herabsetzung ihrer Toxizität und eine Steigerung ihrer parasitociden Wirksamkeit (*Steinberg*, *Silberstein*²⁾) erfahren. Vor allem konnte festgestellt werden, daß die akuten Schockwirkungen, wie sie gelegentlich nach intravenösen Injektionen besonders von Altsalvarsan-lösungen beobachtet werden, bei Verwendung von hypertonen (20- bis 80%igen) Zuckerlösungen nur selten zur Beobachtung kommen. *Fleig*⁶⁾ sowie *Danysz*⁶⁾, der dieselben günstigen Wirkungen nicht nur bei Zusatz von Zucker, sondern auch von Glycerin zu den Salvarsanlösungen nachwies, erblickten die Ursache hierfür in einer Verhinderung der durch Arsenbenzole im Blutkreislauf bewirkten Präcipitatbildung, während *Kopaczewski*¹⁾ die gute Verträglichkeit der Salvarsanzuckerlösungen vor allem auf eine Steigerung der Viscosität des Blutes zurückführt. *Oliver* und *Douglas*¹⁾ endlich stellten fest, daß durch den Zuckergehalt der Salvarsanlösungen deren Stabilität und Haltbarkeit wesentlich erhöht [siehe auch *Fleig*⁶⁾, *Patzschke*] und die agglutinierende Wirkung des Arsenobenzols auf die roten Blutkörperchen verhindert, die Emboliegefahr dementsprechend ausgeschaltet wird.

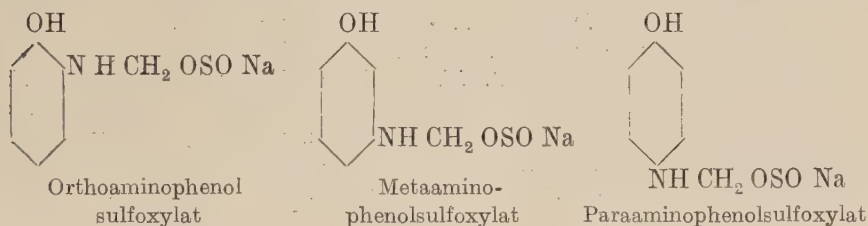
Die schon von *Fleig*⁶⁾ ermittelte Tatsache, daß zuckerhaltige Lösungen des Salvarsandichlorhydrats ohne Rücksicht auf ihre Konzentration eine wesentliche geringere Giftigkeit aufweisen, als alkalisierte wässrige Altsalvarsanlösungen sowie die besonders von *Fleig*⁶⁾, *Patzschke* sowie *Oliver* und *Douglas*¹⁾ gemachte Feststellung, daß Salvarsanzuckerlösungen im Vergleich mit den wässrigen Zubereitungen des Dioxydiamidoarsenobenzols und seiner Derivate eine erhebliche Stabilität besitzen, weisen eigentlich, besonders unter Berücksichtigung der starken Reaktionsfähigkeit des Salvarsans und des Aldehydcharakters der verwendeten Zucker darauf hin, daß beim Zusammenbringen dieser Substanzen unter bestimmten Bedingungen chemische Umsetzungen im Sinne einer Kondensation unter Bildung neuer Verbindungen vor sich gehen. Daß dies tatsächlich der Fall ist, wurde durch die chemischen und biologischen Untersuchungen von *Pomaret*⁹⁾ [siehe auch *Jeanselme*, *Pomaret* und *Bloch*^{1) 2)}, *Lépinay*, *Féron* und *Wydooghe*, *Aubry* und *Dormoy*, *Luquet*^{1) 2)}, *Lévy-Bing* und *Féron*, *Ritz* und *Wüest* sowie *Contardi* und *Cazzani*²⁾], welche zeigen konnten, daß die Aldehydgruppen der Zuckerarten (Glucose, Lactose, Galactose) mit den Amino-gruppen des Arsenobenzolmoleküls in Reaktion treten, bewiesen. Diese in Wasser neutral löslichen Substitutionsprodukte des Salvarsans, z. B. das Diglucosidodioxydiamidoarsenobenzol, zeichnen sich durch eine gegenüber den übrigen Salvarsanderivaten wesentlich gesteigerte Diffusionsfähigkeit aus, welche insbesondere in der raschen Resorption der intramuskulär oder sub-

cutan injizierten Lösungen sowie in ihrer beschleunigten Ausscheidung zum Ausdruck kommt [*Pomaret*⁹), *Lépinay*²), *Lévy-Bing* und *Féron*^d]. Diese Eigenschaften bedingen einerseits die gute Verträglichkeit, andererseits die Möglichkeit einer häufigen Anwendung der Präparate ohne Gefahr einer Kumulationswirkung. Was die Stabilität der wässrigen Lösungen der verschiedenen im Handel befindlichen Salvarsanzuckerverbindungen (*Eparséno*, *Glucarséna*, *Stabilarsan*) anlangt, so scheinen nach den Angaben der Autoren die konzentrierten Lösungen bei alkalischer Reaktion ziemlich haltbar zu sein; bei neutraler oder schwach saurer Reaktion und bei stärkerer Verdünnung fällt jedoch infolge hydrolytischer Abspaltung des Zuckermoleküls die freie Salvarsanbase aus. Diese Feststellung macht es verständlich, daß z. B. die Diglucoseverbindung des Salvarsans in ähnlicher Weise wie auch das Neosalvarsan (siehe oben S. 114) bei subcutaner Injektion eine gegenüber der intravenösen Applikationsweise erhöhte Toxizität aufweist, da es infolge der schwach sauren Reaktion des Unterhautzellgewebes zu einer Ablagerung der Salvarsanbase, also zu einer prolongierten Remanenz des Arsenobenzols im Organismus kommt (*Ritz* und *Wüest*).

Um die bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion in Erscheinung tretenden gewebsschädigenden Wirkungen der wässrigen Lösungen der Arsenobenzolderivate, speziell des Neosalvarsans, auszuschalten, verwendet *Freud* kolloidal gelöste Stoffe, speziell Gummi arabicum als Lösungsmittel. Wie *Freud* feststellen konnte, wird das Neosalvarsan bei Beobachtung bestimmter Mengenverhältnisse durch den als Schutzkolloid wirkenden Gummi der Einwirkung fällender Agenzien entzogen. Am besten bewährte sich für praktische Zwecke eine 7·5%ige Gummilösung; nach Auflösen des Neosalvarsans wird dem Gemisch zur Verstärkung der Wirkung zweckmäßig eine geringe Menge eines Anästheticums, z. B. 5% *Alypinum nitricum* (*Bayer & Co.*) zugesetzt. Da beim Stehen der Lösung schon nach kurzer Zeit eine Ausfällung des Neosalvarsans durch das *Alypin* eintritt, muß das Gemisch möglichst rasch injiziert werden.

Während die wässrigen Zubereitungen der bisher erwähnten Arsenobenzolderivate selbst unter Sauerstoffabschluß sich mehr oder weniger rasch zersetzen, zeichnen sich, wie bereits kurz erwähnt (siehe S. 94) das von *Giemsa*¹)²)³)⁴) dargestellte und experimentell erprobte *Arsalyt* (Bismethylaminotetraminoarsenobenzolcarbaminat) und dessen Halogenderivate (Di-brom- und Dijodarsalyt sowie Di- und Tetrachlorarsalyt) und die von *Kolle*⁵) auf Grund ausgedehnter Tierversuche in die Luestherapie eingeführten, als Sulfoxylsalvarsane Nr. 1495 bis 1497 und 1882 und 1917 bezeichneten Pyrazolonderivate des Arsenobenzols durch eine beträchtliche Haltbarkeit ihrer wässrigen Lösungen bei Aufbewahrung unter indifferenten Gasen aus. Von diesen letzteren Verbindungen hat sich besonders das von *Kolle*¹³) nach speziellem Verfahren mit Aminophenolsulfoxyلات stabilisierte Präparat Nr. 1882, das Paraarsenophenyl dimethylaminopyrazolonsulfoxyлат, das als gebrauchsfertige 5%ige Lösung als „Sulfoxylsalvarsan“ in den Handel kommt, abgesehen von seiner schweren Oxydierbarkeit und seiner geringen Giftigkeit vor allem

wegen seiner langen Remanenz im Organismus für bestimmte klinische Zwecke (Dauerbehandlung) sehr gut bewährt. Die schwach alkalisch reagierende Lösung wird an der Luft erst nach mehreren Tagen oxydiert, wobei sie sich rötlich verfärbt und trüb wird. Die frischen Lösungen können zur weiteren Verdünnung noch unbedenklich mit physiologischer Lösung gemischt werden. Wegen der durch das lange Verweilen der Substanz im Organismus bedingten Kumulationsgefahr darf das Sulfoxylsalvarsan nicht in zu kurzen Intervallen oder alternierend mit anderen Salvarsanpräparaten verabreicht werden. Die Haltbarkeit der Sulfoxylsalvarsane unter indifferenten Gasen ist an sich eine erhebliche, bedingt durch die chemische Konstitution. Durch Mischung mit Aminophenolderivaten, z. B. Ortho-, Meta- oder Paraaminophenolsulfoxylat konnte *Kolle*¹³⁾ nicht nur eine starke Herabsetzung



der Giftigkeit bei Erhaltung des chemotherapeutischen Index, sondern auch eine weitere Stabilisierung der Sulfoxylsalvarsane erzielen.

B. Experimentelle Ergebnisse über die Applikation der Salvarsanpräparate.

Durch die experimentelle und klinische Erfahrung hat es sich gezeigt, daß bei den für die Salvarsantherapie hauptsächlich in Betracht kommenden Allgemeininfektionen, vor allem bei der Syphilis eine wirksame Beeinflussung der im ganzen Körper disseminierten Krankheitserreger durch Arsenobenzolderivate nur derart denkbar ist, daß die wirksame Substanz vom Orte der Applikation aus durch den Kreislauf über den gesamten verseuchten Organismus verteilt wird.

Man hat zwar schon vielfach durch eine örtliche Anwendung des Salvarsans als Pulver (*Rolleston*), Lösung (auch in Glycerin, *B. Kritschewsky*), Salbe (*Lévy-Bing* und *Morin*, *Lévy-Bing* und *Duroeux*, *F. Dubois*) oder als sogenannter Neosalvarsansirup (*Patzschke*) eine unmittelbare Beeinflussung der Krankheitserreger in leicht zugänglichen Krankheitsprodukten zu erreichen versucht. Da jedoch eine Resorption nennenswerter Mengen durch das Blut auf diese Weise nicht stattfindet, ist in Anbetracht des Charakters der Lues als einer konstitutionellen Erkrankung diese Art der Salvarsananwendung bei der Behandlung syphilitischer Haut- oder Schleimhautaffektionen naturgemäß lediglich als Unterstützung der Allgemeinheitherapie zur Beschleunigung des lokalen Heilungsvorganges in Betracht zu ziehen. So hatten z. B. *Castelli*¹⁾ sowie *Igersheimer*²⁾ sehr gute Heilerfolge mit Neosalvarsaneinträufungen in den Conjunctivalsack bzw. mit Injektionen des Sulfoxylsalvarsans Nr. 1917 in die vordere Augenkammer bei der metastatischen spezifischen Keratitis

syphilitischer und framboesiekranker Kaninchen, wobei auch eine gewisse Beeinflussung der entfernteren Krankheitserscheinungen festzustellen war. Dagegen konnte *Igersheimer*^{6a)} bei der parenchymatösen Keratitis kongenital syphilitischer Patienten weder mit der Einträufelung noch mit der subconjunctivalen oder mit der intralamellären Injektion wässriger Neosalvarsanlösungen therapeutische Wirkungen erzielen. Eine ausschließlich direkte Salvarsanapplikation auf die Krankheitsprodukte hat nur bei der Behandlung der sogenannten lokalen Spirochätosen, z. B. der *Plaut-Vincentischen* Angina, der Stomatitis ulcerosa usw., bei denen eine Generalisierung des Virus nicht stattfindet, eine gewisse Berechtigung.

Die perorale Verabreichung des Salvarsans hat ebenfalls bis jetzt keinen praktisch brauchbaren Wert, da die Arsenobenzole, wie insbesondere die Versuche von *Kolmer* und *Schamberg* sowie *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*²⁾ zeigen, nach Anwendung gut erträglicher Dosen vom Darm aus in nennenswerten, therapeutisch ausreichenden Mengen offenbar nicht resorbiert werden [vgl. auch *Ehrlich*¹³⁾]. Die Anwendung höherer Dosen des Alt- und Neosalvarsans auf dem stomachalen Wege verbietet sich aber wegen der stark reizenden Wirkung dieser Substanzen auf die Magenschleimhaut (*Aladow* u. a.). *Kolmer* und *Schamberg*, welche Salvarsan in Form von Pillen, Kapseln oder auch in Lösung an Hunde, Katzen und Kaninchen in nicht-reizend wirkenden Dosen (0·0013 bis 0·002 g pro Kilogramm Lebendgewicht) verfütterten, konnten zwar nach Verlauf von 24 Stunden bis zum Ende des dritten Tages nicht nur in der Galle, sondern auch im Urin der Tiere Arsen chemisch nachweisen. *Valenti*, der an einen 8 kg schweren Hund 0·6 g Salvarsan als Emulsion mittels der Schlundsonde verfütterte, stellte im Urin des Tieres vom 3. bis zum 22. Tage nach der Einverleibung Arsen in organisch gebundener Form fest. Es findet also, wie auch die klinischen Beobachtungen von *Fischer* und *Hoppe*²⁾, *Duhot*²⁾, *Taege*¹⁾, *Dobrovits*, *Meirowsky* und *Hartmann*, *Jesionek*, *Caffarena* sowie *Merkuriew* über die Beeinflussung der syphilitischen Krankheitserscheinungen bei Kindern durch die Milch salvarsanbehandelter Individuen*) sowie die Untersuchungen von *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*²⁾ über die therapeutische Wirksamkeit stomachal gegebenen Salvarsans bei der experimentellen Dourineinfektion des Kaninchens und der weißen Ratte beweisen, ein Übertritt des Arsenikals, und zwar in wirksamer Form vom Darm aus ins Blut statt. Verglichen mit der intravenösen Applikationsmethode ist indessen der Heileffekt des Salvarsans nach peroraler Zufuhr außerordentlich gering; ein Neuntel bis ein Zehntel der innerlich gegebenen Salvarsanmenge, in die Blutbahn eingespritzt, genügte nach den Angaben von *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*²⁾, um dieselbe therapeutische Wirkung zu erzielen (vgl. auch die wenig günstigen klinischen Ergebnisse von *Renault*).

Bemerkenswert ist jedoch die Feststellung von *Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾, daß bei der Hühnerspirochätose die in großen Mengen im Blute befindlichen Krankheits-

*) In Anbetracht der geringen, in der Milch enthaltenen Arsenmengen erblickten *H. C. Plaut* sowie *Ehrlich*¹³⁾ in diesen Beobachtungen einen Beweis für ihre Annahme, daß durch die Salvarsanbehandlung im syphilitischen Organismus eine vermehrte Bildung von Antikörpern stattfindet und daß die in die Milch übertretenden Schutzstoffe es sind, welche die therapeutische Wirkung bei den syphilitischen Säuglingen entfalten. Demgegenüber konnte aber *Jesionek* zeigen, daß auch die Milch salvarsanbehandelter gesunder Ziegen, bei denen eine Bildung spezifischer Antikörper nicht in Frage kommt, denselben therapeutischen Effekt bewirkt, daß also dieser wohl in erster Linie auf einen Gehalt der Milch an Arsenobenzolderivaten in wirksamer Form zurückgeführt werden muß.

erreger nach Einführung des Salvarsans (in neutraler Emulsion) in den Magen schon nach 24 Stunden verschwunden waren [vgl. auch *Sézary* und *Pomaret*²⁾].

Nach den Untersuchungen von *Lévy-Bing* und *Féron*d am Menschen über die Ausscheidungsverhältnisse im Urin nach peroraler Applikation der neuen Glucoseverbindungen des Salvarsans, des Eparsénos und des Glucarsénans, die sich durch eine starke Diffusionsfähigkeit auszeichnen, sollen indessen selbst nach Einverleibung kleiner Dosen therapeutisch ausreichende Mengen ins Blut übertreten und dann durch die Nieren den Körper wieder verlassen. Experimentelle oder klinische Erfahrungen liegen über die therapeutische Wirksamkeit der Salvarsanglucoside nach peroraler Anwendung indessen noch nicht vor.

Die von *Bagrow*, *Weill*, *Morel* und *Mouriquand*, *Araujo* sowie *Mehrtens* besonders zur Behandlung hereditärsyphilitischer Säuglinge empfohlene rectale Einverleibung des Salvarsans in Form von Klysmen oder Suppositorien ist nach den Versuchen von *Trossarello*¹⁾ an syphilitischen Menschen und Kaninchen therapeutisch wirkungslos. Dagegen haben neuerdings *Noeggerath* und *Reichle* bei Säuglingen und im Tierversuch (trypanosomeninfizierte Mäuse) den Nachweis erbringen können, daß rectal (per Klysma) einverleibtes Neosalvarsan von der Darm-schleimhaut in therapeutisch ausreichender Menge resorbiert wird.

Bei der Anwendung in Salbenform (2 bis 10%ige Salvarsansalbe) ist eine therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans, wie *Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*²⁾ sowie *Walter* auf Grund experimenteller Untersuchungen an trypanosomeninfizierten Mäusen, Hunden und Katzen sowie an recurrenkrankten Mäusen angeben, nur bei Verwendung relativ hoher Salvarsandosen festzustellen. Immerhin ist es aber interessant, daß sich durch die Einreibung der Salvarsansalbe auf die enthaarte Bauchhaut der Versuchstiere ein Übertritt der wirksamen Substanz in therapeutisch ausreichender Menge ins Blut ermöglichen läßt. Diese Applikationsmethode hat aber den großen Nachteil, daß die Größe der auf diesem Wege vom Kreislauf aufgenommenen Arsenobenzolmenge wegen der individuell verschiedenen Resorptionsverhältnisse der Haut nicht bestimmt werden kann. Ein praktischer Wert kommt daher auch diesem Verfahren nicht zu.

Gegenüber den vorgenannten unsicheren Applikationsverfahren haben die für eine wirksame Allgemeinbehandlung ausschließlich in Betracht kommenden parenteralen Injektionsmethoden, nämlich die subcutane, intramuskuläre und vor allem die heutzutage allgemein übliche intravenöse Einverleibung des Salvarsans den Vorzug, daß sie die für eine genügende Beeinflussung sämtlicher in den Organen verteilter Krankheitserreger notwendige Durchtränkung des ganzen Körpers mit dem Chemikale in wirksamer Form und eine verhältnismäßig genaue Dosierung des Mittels gestatten. Daneben spielt gegenwärtig die endolumbale Applikationsmethode zur intensiven Behandlung der Lues des Zentralnervensystems eine gewisse Rolle.

Während *Ehrlich* und *Hata* bei der experimentellen Prüfung des Salvarsans auf seinen Heilwert sich vorzugsweise der intravenösen Applikationsmethode bedienten, wurde das Mittel bei der klinischen Erprobung am syphilitischen Menschen anfangs hauptsächlich intramuskulär in den verschiedensten Zubereitungen als Lösung oder Suspension gegeben. Bei dieser Art der Anwendung kam es aber zu vielfach sehr ausgedehnten und schmerzhaften Infiltraten an der Injektionsstelle, die sich nur langsam zurückbildeten und häufig noch nach mehreren

Monaten als schwielige Verdickungen zu fühlen waren. Wie *Martius*, *B. Fischer*¹⁾, *Spillmann* und *Simon*, *Löhe* [vgl. auch *Ph. Fischer* und *Hoppe*²⁾] u. a. am Menschen *Hata* (bei *Ehrlich* und *Hata*), *Scholtz* und *Salzberger* (siehe auch *Scholtz*, *Salzberger* und *Beck*), *Löhe* durch Versuche an Kaninchen und Hunden feststellten, bestehen diese Gewebsveränderungen nach intramuskulären oder subcutanen Injektionen von Altsalvarsan in ausgedehnten Nekrosen im Muskel-, Fett- und Bindegewebe, in einer Nekrose der Nervenfasern sowie in einer Thrombose aller Gefäße im Bereich des durch die eingespritzte Masse gesetzten sterilen Infiltrates. Während *Tommasi* die Entstehung der Nekrosen nur nach intramuskulärer Injektion alkalischer Salvarsanlösungen beobachtete und dementsprechend die Alkaleszenz für die Gewebeschädigungen verantwortlich machte, konnten die genannten Autoren, ebenso wie auch *Trjeb*, ferner *Ullmann* und *Haudeck*, welche die langsame Resorption des intramuskulär injizierten Salvarsans beim Kaninchen und beim Menschen röntgenologisch verfolgten, *Swift*²⁾ sowie *Riebes* nachweisen, daß saure [*Duhot*¹⁾³⁾, *Taege*²⁾, *Fleig*²⁾³⁾] wie alkalische [*Alt*²⁾³⁾, *Scholtz*, *Salzberger* und *Beck*] Lösungen, neutrale Emulsionen [*Wechselmann*¹⁾, *Michaelis*¹⁾²⁾, *Blaschko*] und Öl- (*Volk*) sowie Paraffinmischungen [*Kromayer*¹⁾²⁾], von Salvarsan in ihren örtlichen Wirkungen nicht wesentlich verschieden sind. *Tomaczewski*³⁾ hat weiterhin diese Versuche an Tauben bestätigen können, denen er das Salvarsan ebenfalls in verschiedener Zubereitung, unter anderem auch in Form der von *Schindler*¹⁾²⁾ auf Grund von Tierversuchen als nicht gewebsreizend und leicht resorbierbar empfohlenen 40%igen öligen Salvarsanemulsion („Joha“), in den Brustmuskel injizierte. Wie er bei diesen Tieren, die er in entsprechenden Zeitabständen tötete, feststellen konnte, wird das injizierte Salvarsan von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen; der Umfang des nekrotischen Bezirkes nimmt etwa vom 30. Tage nach der Einspritzung an ab, indem seine Peripherie allmählich zerfällt und resorbiert wird und nach etwa 70 Tagen findet man eine sich in die Umgebung verlierende Narbe von grauweißlicher Farbe (siehe auch *Trjeb*, *Stühmer*³⁾). Nach den Kaninchenversuchen von *Riebes* ist die Resorption der intramuskulären Depots offenbar um so stärker, je größer die verwendete Flüssigkeitsmenge ist, d. h. je mehr die Substanz im Gewebe verteilt wird; die Aufnahmebedingungen sind demnach von der Konzentration der injizierten Lösung abhängig.

Nach subcutaner Injektion des Salvarsans (als ölige Emulsion, als neutrale Suspension, als alkalische oder monacide Lösung) kommt es, wie *Trjeb* sowie *Ullmann*³⁾ experimentell feststellen konnten, in ähnlicher Weise wie nach intramuskulärer Applikation zu schweren Gewebeschädigungen. Die Resorption des Arsenikals ist aber hier im Vergleich zur intramuskulären Einspritzung noch wesentlich verlangsamt. Besonders lang blieb bei dieser Art der Darreichung das Arsenobenzol am Ort der Einverleibung liegen, wenn es als neutrale Suspension verabfolgt worden war.

Die Feststellung, daß für das Zustandekommen und die Intensität der Gewebeschädigungen die Form, in welcher das Altsalvarsan in die Muskulatur oder in das Unterhautzellgewebe injiziert wird, ohne wesentliche Bedeutung ist, sowie die Beobachtung, daß der Grad der Nekrotisierung des Gewebes weitgehend von der Konzentration der injizierten Lösung bzw. Suspension abhängt, sind ein Beweis dafür, daß die Arsenobenzolderivate selbst das ursächliche Moment der Gewebsveränderung darstellen. Nach *Michaelis*³⁾ beruht die Tatsache, daß auch bei Verwendung alkalischer Salvarsanlösungen ein Muskeldepot an der Injektionsstelle ent-

steht, auf der nahezu neutralen Reaktion der Gewebe, welche eine Ausfällung des freien Dioxydiamidoarsenobenzols bewirkt. Die lange Remanenz des Salvarsans in den Muskeldepots, besonders nach Injektion saurer Lösungen ist nach *Scholtz* und *Salzberger*, *Tomaszewski*⁵⁾, *Trjeb* sowie *Riebes* vor allem darauf zurückzuführen, daß durch die frühzeitige und vollkommene Thrombose sämtlicher Gefäße innerhalb des nekrotischen Bezirkes und dadurch, daß der Salvarsangehalt desselben die Einwanderung von Leukocyten (negative Chemotaxis) und damit eine schnellere Auflösung des Infiltrates verhindert, die Resorption eine Verzögerung erfährt. Als weitere Ursache für den langsamen Übertritt des intramuskulär oder subcutan injizierten Salvarsans in den Körperkreislauf spielt aber, worauf unter anderen *Ullmann* und *Haudeck* [siehe auch *Ullmann*³⁾], *Trjeb*, *Lehnhoff-Wyld* hinweisen, der Umstand eine wesentliche Rolle, daß die durch die gewebereizenden und entzündungserregenden Eigenschaften des Mittels [*Hata* (siehe bei *Ehrlich* und *Hata*), *Castelli*¹⁾, *Tommasi*, *Luithlen*] gesetzten nekrotischen Herde Salvarsan in beträchtlicher Menge speichern. Während gut diffusible, das Muskel- und Bindegewebe nicht schädigende Stoffe, wie z. B. manche Alkaloide, nach intramuskulärer oder subcutaner Injektion beinahe ebenso rasch zur Wirkung gelangen und vom Körper wieder ausgeschieden werden, wie nach direkter Zuführung in die Blutbahn, wird also das Altsalvarsan nach Einspritzung in die Muskeln oder unter die Haut im allgemeinen lange Zeit am Injektionsort zurückgehalten und nur allmählich entsprechend der Resorption des nekrotisierten Gewebes dem Kreislauf und durch diesen den Geweben (*Bornstein*) zugeführt. Die Angabe von *Greven*, daß Jod die Resorption der Salvarsandepots beschleunige, Quecksilber sie dagegen verzögere, konnte durch *Riebes* im Tierversuch nicht bestätigt werden.

In Anbetracht der Labilität des Dioxydiamidoarsenobenzols wurde von *Martius*, *Ehrlich*¹⁰⁾, *Scholtz* und *Salzberger* u. a. die Möglichkeit erörtert, daß das in den Muskeln deponierte Salvarsan allmählich eine chemische Umwandlung erleidet. Diese Frage ist noch nicht absolut entschieden. Immerhin deutet aber, wie *Ullmann*²⁾ mit Recht betont, die Tatsache, daß trotz des langdauernden Verweilens des Altsalvarsans an der Injektionsstelle bei den schon für kleine Mengen anorganischer Arsenikalien hochempfindlichen Versuchstieren niemals die für eine Arsenvergiftung des Organismus charakteristischen Symptome zur Beobachtung kommen, darauf hin, daß ein Abbau der intramuskulär injizierten Arsenobenzolderivate zu anorganischem Arsen, wenigstens in nennenswerten Mengen in der Muskulatur nicht stattfindet. Auch die Versuchsergebnisse von *Löhe* sowie *Ullmann*⁶⁾, die beim Tier und beim Menschen noch mehrere Wochen nach der intramuskulären Salvarsan- (und Neosalvarsan-) Injektion mittels der *Ehrlich-Bertheimschen* Paradimethylamidobenzaldehydprobe Salvarsan in den Muskeldepots nachweisen konnten, sowie die Befunde von *Saccone*, der im Urin von Hunden und Kaninchen, denen neutrale Salvarsansuspensionen intramuskulär oder subcutan eingespritzt worden waren, Arsen in aromatischer Bindung fest-

stellte, sprechen in diesem Sinne. Andererseits ist es jedoch keineswegs ausgeschlossen, nach den heutigen Anschauungen über die Salvarsanwirkung sogar wahrscheinlich, daß das Arsenobenzolmolekül unter der Einwirkung der Körpersäfte und Gewebestandteile allmählich gewisse Modifikationen erleidet, und daß gerade die dabei sich bildenden und hernach ins Blut übertretenden Umwandlungs- oder Spaltprodukte des Arsenobenzols es sind, welche die für das Mittel charakteristischen pharmakodynamischen und toxischen Wirkungen im Körper entfalten.

Was das Verhalten des Neosalvarsans, des Silbersalvarsans, Neosilbersalvarsans und der sonstigen Salvarsanpräparate gegenüber den Körperzellen und -geweben nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion ihrer wässrigen Lösungen anlangt, so besteht hier im allgemeinen kein prinzipieller Unterschied im Vergleich mit dem Altsalvarsan (siehe auch *Freud*). Immerhin soll nach den Kaninchenversuchen von *Swift*²⁾ sowie *Riebes* die Resorption des intramuskulär injizierten Neosalvarsans etwa sechsmal rascher erfolgen als die des Altsalvarsans. Nach *Stühmer*³⁾ kommt es dementsprechend nach intramuskulären Neosalvarsaninjektionen nicht zur Nekrotisierung, sondern nur zur ödematösen Durchtränkung des ganzen Muskels (siehe auch *Wolbarst*, sowie S. 134). Dagegen bewirken das von *Pomaret*⁴⁾ [siehe auch *Jeanselme* und *Pomaret*¹⁾, *Duhot*⁷⁾] zur intramuskulären Injektion empfohlene Präparat *Eparséno* (siehe S. 101), eine Verbindung der erstmals von *Ehrlich* dargestellten Salvarsanbase (Präparat Nr. 592) mit Glucose, sowie das Sulfarsenol (*Lévy-Bing*, *Lehnhoff-Wyld* und *Gerbay*, *Lehnhoff-Wyld*) und das ähnlich zusammengesetzte Sulpharsphenamin (*Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*) nach subcutaner oder intramuskulärer Einspritzung angeblich überhaupt keine schwereren Gewebeschädigungen, sondern höchstens eine geringe rasch vorübergehende Reizung der Injektionsstelle. Nach den Angaben der Autoren (siehe insbesondere *Lévy-Bing* und *Féron*^{d)}) soll dieses Ausbleiben lokaler entzündlicher Erscheinungen auf der raschen Diffusionsfähigkeit der genannten Präparate beruhen.

Für die Frage der Bedeutung von *Salvarsandepots* und die damit zusammenhängende Wirkung der kleinen Mengen von Salvarsan, die auch nach intravenöser Zufuhr noch lange Zeit in die Säfte übertreten bzw. wie Untersuchungen des Urins beweisen, aus ihnen in den Urin übergehen, für deren therapeutischen Wert sind neben den klinischen Erfahrungen über die Abortivheilung der Syphilis mit wenigen intravenösen Injektionen großer Dosen der Salvarsanpräparate vor allem die Ergebnisse der von *Kolle*¹²⁾ angestellten Abortivheilungsversuche bei syphilitisch infizierten Kaninchen — auf die an anderer Stelle eingegangen wird (siehe S. 38 und 224) — zu erwähnen. Es gelingt mit drei intravenösen Injektionen massiver, zirka zwei Drittel der erträglichen Menge betragenden Dosen der Arsenobenzolderivate, zirka 80% der Tiere zu heilen, wenn der Zeitraum zwischen Infektion und Beginn der Abortivkur nicht größer als zirka 40 Tage ist. Nach diesem Zeitpunkt sinkt die Zahl der Heilungen rapid; 60 Tage nach der Infektion ist aber eine Heilung, selbst durch 20 Injektionen, nicht mehr zu erzielen.

Hieraus ergibt sich, daß im Verlaufe der Infektion etwas eingetreten sein muß, was die Wirkung der Salvarsanpräparate beeinflußt. Die Ausbreitung der Infektion kann nicht das Maßgebende sein, denn bereits in früher Periode ist die Impfsyphilis der Kaninchen generalisiert, wie Organverimpfungen auf frische Tiere bewiesen haben. Wir wissen aber, daß im Verlaufe der Syphilis-Infektion sich die Reaktionsfähigkeit des infizierten Körpers ändert. Es sei nur auf die Umstimmung in der Tertiärperiode der Syphilis hingewiesen. Die Wirkung der Salvarsanpräparate ist bei länger bestehender Infektion nach *Kolle*¹²⁾ also dadurch verändert, daß der länger infizierte Körper anders auf sie reagiert, als der frisch infizierte. *Ehrlich* hat für diese Phänomene auf Grund seiner Erfahrungen bei Trypanosomeninfektionen die Bedeutung des Ictus immunisatorius hervorgehoben. Das heißt, auf die Syphilisinfektion des Kaninchens nach dem Ausfalle der Abortivheilungsexperimente übertragen: die Wirkung der intravenös einverleibten Arsenobenzolderivate im frisch infizierten Tier löst den Ictus immunisatorius aus, im länger infizierten, umgestimmten Tiere aber nicht. Damit erscheint die Frage der Heilwirkung von Depots, bei denen durch Entwicklungshemmung der Spirochäten oder Verhinderung von manifesten Erscheinungen eine Heilwirkung leicht vorgetäuscht werden kann, wo nur Latenz besteht, in einem anderen Lichte. Alle Angaben über erhöhte Heilwirkung des Salvarsans und gewisser anderer Derivate des Arsenobenzols bei intramuskulären oder sonstwie auf Depoterzeugung abzielenden Applikationsweisen müssen daher experimentell geprüft werden nach dem von *Kolle*¹²⁾ eingeschlagenen Experimentalweg, d. h. es muß durch Reinfektion sichergestellt werden, wie weit tatsächlich für die Sterilisierung des Körpers die intramuskuläre bzw. subcutane Behandlung der intravenösen Therapie überlegen ist.

Auch in Anbetracht der unangenehmen lokalen Nebenerscheinungen, welche das Altsalvarsan nach intramuskulärer und subcutaner Injektion hervorruft, wurden diese Applikationsmethoden nach dem Vorgang *Iversens*²⁾ ⁴⁾ sehr bald allgemein durch die im Tierversuch von *Ehrlich* erprobte intravenöse Art der Einverleibung ersetzt. Die Einspritzung des Heilmittels in die Muskulatur kommt heutzutage nur noch als Notbehelf bei schlechter Ausbildung der Hautvenen, z. B. bei der Behandlung syphilitischer Säuglinge gelegentlich in Betracht. Damit ist jedoch keineswegs gesagt, wie dies fälschlicherweise vielfach angenommen wird, daß etwa die intravenöse Methode der intramuskulären Anwendungsweise hinsichtlich des therapeutischen Endeffektes überlegen sei. Nach den Tierversuchen [*Voegtlin* und *Smith*⁵⁾, *Voegtlin*, *Pomaret*⁹⁾] ist dies zweifellos nicht der Fall. Im Gegenteil stehen zahlreiche Kliniker auf dem Standpunkt, daß die Heilresultate des Salvarsans bei Syphilis durch die früher übliche Depotbehandlung im allgemeinen günstiger waren als durch die moderne intravenöse Therapie [siehe auch *Ehrlich*¹²⁾ ¹⁹⁾, *Hata* und *Shiga*]. Daraus erklären sich auch die in den letzten Jahren erneut eingesetzten Bestrebungen

zahlreicher Autoren, durch chemische Modellierung des Salvarsans oder durch Verwendung geeigneter Lösungsmittel eine subcutane oder intramuskuläre Anwendung des Arsenbenzols in wirksamer Form unter Vermeidung der örtlichen Gewebeschädigungen zu ermöglichen.

Es steht fest, daß durch die intravenöse Einspritzung momentan eine relativ starke Salvarsankonzentration im Blute und dadurch eine gesteigerte Wirkung auf die Krankheitserreger sich erzielen läßt, soweit es sich um die Beeinflussung von im Blute befindlichen Krankheitserregern handelt. Dagegen muß es immerhin fraglich erscheinen, ob speziell bei der Syphilis die vorzugsweise in den Geweben lokalisierten Krankheitserreger in ihrer Gesamtheit selbst durch einen rasch vorübergehenden hohen Salvarsangehalt des Blutes abgetötet werden. Wie nämlich beim Versuchstier und beim Menschen festgestellt wurde, verschwindet das intravenös injizierte Salvarsan innerhalb weniger Stunden aus der Blutbahn [Bernstein, Gonder³], Castell², Scott und Ellis², Roos, Mayrhofer, Boeckler, Siern³, Schumpe und Siegfried, Alcala², Ullmann², Riebes, Trempel, Barbat², Myers³, Clausen und Jeans, Schreus und Holländer, Mone u. a.] und wird zum Teil in den inneren Organen, vor allem in der Leber, in der Milz und im Knochenmark deponiert, von wo aus es dann allmählich im Verlauf von Wochen und Monaten an den Blutstrom abgegeben wird [Ullmann²], Heuser, Mercel, Mouriquand und Filscoed², Schilling und Neumann, Frankel und Urich]. Ein großer Prozentsatz wird indessen schon kurze Zeit nach der Injektion durch Darm und Nieren, teilweise als aromatisch gebundenes Arsen (siehe S. 133), vielleicht ohne überhaupt zur Wirkung gekommen zu sein [F. Lesser², Alcala²], wieder aus dem Körper entfernt*. Es ist daher wohl denkbar, daß das Salvarsan, wenn es nach der früheren Methodik intramuskulär injiziert wird, und dann von dem Depot aus nur allmählich zur Wirkung gelangt, besser ausgenutzt wird als nach intravenöser Einverleibung. Immerhin wird aber, wie insbesondere die Versuche von Bernstein am Kaninchen zeigen, auch bei der intramuskulären oder subcutanen Salvarsanbehandlung das aus dem lokalen Langdepot allmählich in den Kreislauf übertretende Arsenpräparat nicht restlos ausgeschieden, vielmehr findet auch hier eine Ablagerung in den inneren Organen statt.

Abgesehen von der Schmerzlosigkeit der Injektion wird vielfach die leichtere Dosierbarkeit des Salvarsans als wesentlicher Vorteil der intravenösen Einverleibung angesehen. Man ging dabei von der Annahme aus, daß es bei wiederholten intramuskulären Injektionen infolge der langdauernden Retention des Mittels in dem Muskeldepot zu einer Kumulation der Wirkung und dadurch zu Schädigungen des Patienten kommen kann, während bei direkter Einführung in die Blutbahn der individuell verschiedenen Resorptionsverhältnisse ausgeschaltet werden. Diese Auffassung ist indessen

* Aus allen diesen Gründen werden von den Therapeuten ja auch mehrere intravenöse Salvarsaninjektionen gefordert, um möglichst alle Infektionserreger abzutöten.

nicht ohne Einschränkung zutreffend, denn, wie schon oben erwähnt wurde, kommt es auch nach intravenöser Einverleibung des Salvarsans zur Depotbildung, nur mit dem Unterschiede, daß das Salvarsan hier nicht als lokales massives Depot an der Injektionsstelle, sondern in Form multipler Ablagerungen in den Zellen gewisser innerer Organe, vor allem der Leber und der Milz, fixiert wird. Wenn auch in Anbetracht der großen Oberfläche die Resorption und Ausscheidung dieser in den inneren Organen festgehaltenen kleinen Salvarsanmengen im allgemeinen wesentlich rascher erfolgen wird als die Aufnahme eines massiven Muskeldepots, so wurde doch durch chemische Untersuchungen festgestellt, daß auch nach intravenöser Einspritzung des Arsenikals noch nach Wochen und Monaten Arsen im Blut, in den Organen und Excreten enthalten ist (siehe S. 149). In Anbetracht dieser nach intravenöser Injektion nachgewiesenen langdauernden Remanenz des Salvarsans im Organismus muß dementsprechend mit der Möglichkeit, daß auch bei dieser Art der Anwendung unter Umständen Kumulationswirkungen im Verlauf einer Salvarsankur auftreten, gerechnet werden. Da nach den experimentellen Untersuchungen von *Stühmer*²⁾ sowie *Underhill* und *Davis* durch mehrfach wiederholte Injektionen die Aufnahmefähigkeit der speichernden Organe sogar erhöht, ihre depotbildende Eigenschaft also gesteigert und die Ausscheidung dementsprechend verringert wird [*Ritter, Lockemann*²⁾, *Underhill* und *Davis*, *Weiss* und *Raiziss*], erscheint es keineswegs ausgeschlossen, daß gewisse Nebenwirkungen des Salvarsans auf eine Summationswirkung infolge der Depotwirkung in den Organen zurückzuführen sind. Beim Neosalvarsan scheint dagegen mit zunehmender Zahl der Einspritzungen das Ausscheidungsgefälle zu wachsen, jedenfalls nicht abzunehmen, so daß hier die Verabfolgung mehrerer Einspritzungen hintereinander die Gefahr der Kumulation weniger in sich schließt als bei anderen Arsenobenzolderivaten (Salvarsan, Neosalvarsan, Sulfoxylsalvarsan) (*Wechselmann, Lockemann* und *Ulrich*).

Über die Wirkungen des Salvarsans bei der klinisch in großem Umfange nach dem Vorgange *Gennerichs* u. a. erprobten intralumbalen Anwendung liegen nur ganz vereinzelte experimentelle Untersuchungen vor. Während nach den Angaben *Castellis*¹⁾ Kaninchen 0.02 g Neosalvarsan pro Kilogramm Lebendgewicht intraspinal reaktionslos vertragen, geben sämtliche andere Autoren [*J. Camus*¹⁾ ²⁾, *Berger*²⁾, *Ellis* und *Swift*, *Weygandt*, *Jakob* und *Kafka*], welche über die Verträglichkeit der in den Wirbelkanal injizierten Arsenobenzolderivate Untersuchungen angestellt haben, an, daß sowohl beim Kaninchen, wie auch beim Hunde oder Affen minimalste, einen kleinen Bruchteil der intravenös gut ertragenen Höchstdosis darstellende Mengen, z. B. weniger als 1 mg Neosalvarsan pro Kilogramm genügen, um unter schwersten Schockerscheinungen den akuten, durch ausgedehnte Hämorrhagien im Zentralnervensystem bedingten Tod der Tiere herbeizuführen, daß selbst nach intralumbaler Injektion von 0.5 mg pro Kilogramm noch deutliche lokale Veränderungen auftreten, und daß diese erst bei 0.1 mg sicher ausbleiben. In Anbetracht der geringeren Ver-

träglichkeit der intralumbalen Salvarsaninjektionen haben daher die Kliniker, soweit sie überhaupt dieser Applikationsmethode zur Behandlung der Lues des Zentralnervensystems oder der späteren Stadien der Schlafkrankheit sich bedienten, nur außerordentlich geringe Dosen verwendet [*Gennerich*³⁾, *Swift* und *Ellis*^{1a)3)}, *Swift*³⁾⁴⁾, *Marshall*¹⁾²⁾³⁾, *Marshall* und *Vasallo* u. a., Literatur siehe bei *Stokes*⁴⁾]. Wichtig ist die im Kaninchenversuch erhobene Feststellung von *Rudolf* und *Bulmer*, daß intraspinal injiziertes Salvarsan am Orte der Einspritzung durch Adsorption festgehalten wird, also gar nicht in die übrigen Teile des Zentralnervensystems gelangt.

VIII. Pharmakologie und Toxikologie des Salvarsans und seiner Derivate.

Wenn dem Chemotherapeuten auch die Auffindung einer in therapeutischer Dose etwa nach Art der Antitoxine für den infizierten Organismus relativ indifferenten Substanz als Ideal vorschweben soll, so war doch a priori mit der Wahrscheinlichkeit zu rechnen, daß solche für den infizierten Körper so gut wie unschädlichen Heilmittel unter den aromatischen Arsenikalien nicht zu finden sind. Das Arsen ist zwar in diesen Verbindungen, wie schon die experimentelle und klinische Prüfung des Atoxyls und seiner nächsten Derivate zeigte, in einer durch die Molekularstruktur wesentlich veränderten Form, vor allem hinsichtlich seiner pharmakologischen und toxischen Eigenschaften enthalten. Dieser im Vergleich mit den anorganischen Arsenverbindungen veränderte Charakter der aromatischen Arsenikalien äußert sich, wie oben gezeigt wurde, sowohl in quantitativer wie auch in qualitativer Beziehung. Einmal ist die für den menschlichen und tierischen Körper erträgliche Höchstdosis der Phenylarsinsäurederivate, auf den Arsengehalt berechnet, im allgemeinen erheblich größer als bei den anorganischen Arsenverbindungen und andererseits sind die nach Verabreichung toxisch wirkender Dosen des Atoxyls und seiner Abkömmlinge zu beobachtenden Vergiftungserscheinungen von seiten des Organismus sehr wesentlich von den Symptomen der typischen Arsenintoxikation verschieden. *Ehrlich* hat nun zwar durch seine ausgedehnten Tierversuche mit zahlreichen aromatischen Arsenverbindungen den durch die klinische Beobachtung am kranken Menschen hernach erhärteten Nachweis erbringen können, daß bei den Derivaten der Phenylarsinsäure durch geeignete Modellierung eine maximale Steigerung der Parasitotropie, vor allem der Spirochätotropie, unter gleichzeitiger Herabsetzung der Gefahrenquote für den Menschen- und Tierorganismus möglich ist. Insbesondere hat er gezeigt, daß die dem Atoxyl und seinen Verwandten anhaftenden neurotropen, speziell opticotropen Eigenschaften, welche die Verwendung dieser Verbindungen in der Syphilistherapie verhinderten, durch eine veränderte Konfiguration des Moleküls, wie sie das Dioxydiamidoarsenobenzol aufweist, zu vermeiden sind. Daß aber trotzdem derartige chemotherapeutisch maximal wirksame Substanzen, wie das Salvarsan und seine Abkömmlinge für den damit behandelten durchseuchten Organismus ebenso wenig absolut in-

different sind wie die stark wirkenden symptomatischen Arzneimitteln, bedarf eigentlich keines weiteren Kommentars. Es ist im Grunde genommen eine Selbstverständlichkeit, daß solche chemische Stoffe — es sei zum Vergleich nur an die Spezifika Quecksilber, Chinin und Wismut erinnert — wenn sie in der zur wirksamen Beeinflussung der Krankheitserreger notwendigen Menge einverleibt werden, infolge ihrer tiefgreifenden Wirkungen unter Umständen auch den erkrankten Körper selbst bis zu einem gewissen Grade im Sinne einer Schädigung beeinflussen und in Mitleidenschaft ziehen können. Bei Mitteln, welche so stark und heroisch wie das Salvarsan auf die Krankheitsursache wirken, wird man auch Nebenwirkungen für den erkrankten Körper mit in Kauf nehmen müssen.

Wenn auch im allgemeinen, entsprechend den Resultaten des Tierversuches, die für therapeutische Zwecke in Betracht kommenden wirksamen Salvarsandosens nur einen Teil der für den gesunden Menschen gut erträglichen Höchstmenge darstellen, so sind doch im Laufe der Jahre bei einem im Verhältnis zu der Zahl der verabfolgten Dosen allerdings kleinen Prozentsatz der Behandelten einerseits lokale Gewebeschädigungen am Ort der Injektion, andererseits aber auch allgemeine Störungen und Nebenwirkungen leichteren und schwereren Grades, unter anderem auch Todesfälle, sei es während oder kurze Zeit nach Applikation des Mittels, sei es Tage oder Wochen später beobachtet worden. Bei einem größeren Teil der sogenannten Salvarsanschädigungen war die Ursache für die unerwünschten Nebenwirkungen zweifellos in einer fehlerhaften Dosierung bzw. Technik seitens des behandelnden Arztes, in einem allerdings kleinen Prozentsatz in einer Überempfindlichkeit der Patienten oder in kausalem Zusammenhang mit der Syphilisinfection zu suchen. Vielfach lagen aber trotz der Bemühungen von salvarsangeegnerischer Seite, ohne weiteres einen kausalen Zusammenhang zwischen Medikation und Schädigung zu konstruieren und letztere ausschließlich auf das Schuldkonto des Salvarsans zu setzen, die Verhältnisse weniger eindeutig zutage.

Im Verein mit der Klinik hat die experimentelle Forschung durch Feststellung der pharmakologischen und toxischen Wirkungen der Arsenobenzolderivate unter besonderer Berücksichtigung etwaiger interkurrierender Momente, vor allem durch das Studium der Verteilung, Umwandlung und Retention des Salvarsans im Körper, das Zustandekommen derartiger unerwünschter Reaktionen von seiten des Organismus nach Salvarsan-anwendung und die „Salvarsanschädigungen“ zu klären versucht. Wenn wir auch über manche biologischen und chemischen Fragen auf diesem komplizierten Gebiete bis jetzt noch recht unvollkommen orientiert sind, so hat doch die Fülle dieses im Verlauf der Jahre von zahlreichen Autoren zusammengetragenen Experimentalmaterials unsere Kenntnisse über das Verhalten und das Schicksal der Arsenobenzole im Organismus und über die für das Zustandekommen der toxischen Nebenwirkungen

verantwortlichen Faktoren wesentlich erweitert und dadurch die für die Vermeidung der Zwischenfälle notwendige wissenschaftliche Grundlage weiter ausgebaut und gefestigt.

Die Hauptschwierigkeit bei der Bearbeitung aller dieser Fragen bildet der Umstand, daß wir eine sichere chemische oder biologische Methode zum Nachweis der Verteilung und der Veränderungen der Arsenobenzole im Organismus bis heute noch nicht besitzen. Exakte analytische Methoden, wie sie *Sieburg* zur Darstellung und Identifizierung der bei salvarsanbehandelten Patienten kurze Zeit nach der Injektion im Urin auftretenden Spaltprodukte des Arsenobenzols anwandte, sind für diesen Zweck längere Zeit nach der Salvarsananwendung sowie für die Untersuchung von Organen in Betracht der geringen in Betracht kommenden Mengen bzw. wegen des störenden Einflusses der organischen Bestandteile nicht zu gebrauchen. Eine große Anzahl Autoren hat sich daher bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen darauf beschränkt, mittels einer der zahlreichen, zum Nachweis von Arsen angegebenen chemischen und biologischen [mit *Penicillium brevicaulis* nach *Gosio*; siehe *Greven*, *Riebes*, *Myers* und *Du Mez*, *Fordyce*, *Rosen* und *Myers*¹⁾, *Gruber*, *Silberstein*²⁾] Methoden in Körperflüssigkeiten, Organen oder Sekreten das Metalloid als solches, ohne Rücksicht auf die Art seiner chemischen Bindung quantitativ zu bestimmen. Ein derartiges Vorgehen gestattet zwar gewisse Rückschlüsse auf die Remanenz der einverleibten Präparate und den Ort ihrer Deponierung im Organismus. Da aber, wie schon die oben erwähnten Untersuchungen über die Pharmakologie und Toxikologie anorganischer und organischer Arsenikalien zeigen, die Wirkungen dieser Verbindungen auf Infektionserreger und Wirtsorganismus nicht von der absoluten Menge des zugeführten Arsens, sondern von dessen Form, d. h. von der Molekularstruktur weitgehend abhängen, ist es schlechterdings unmöglich, sich aus derartigen quantitativen Arsenbestimmungen ein auch nur annähernd genaues Bild von dem Schicksal und der Verteilung der Arsenobenzole im gesunden oder infizierten Körper zu machen. Dazu kommt noch, daß die Körpersäfte und -gewebe des gesunden Menschen, wie erstmals *Gautier*³⁾ nachwies, besonders nach Genuß von Fischen (*Bang*, *Brahme*) und Zuckerwaren [*Fordyce*, *Rosen* und *Myers*²⁾] häufig Arsen in meßbaren Mengen enthalten [siehe auch *Bertrand*¹⁾], *Schaefer*, *Bloemendahl*, *Knecht* und *Dearden*; dagegen *Ziemke*. Es wurde daher vor allem bei Urinuntersuchungen vielfach durch Anwendung entsprechender Reaktionen [*Ehrlich* und *Bertheim*⁵⁾, *Abelin*¹⁾, *Dénigès* und *Labat*¹⁾], *Vial*, *Weyl*¹⁾, *Kolls* und *Youmans*¹⁾ u. a.) versucht, den aromatischen Komplex, insbesondere den Amidophenolrest, quantitativ zu bestimmen und durch Vergleich des derart erhaltenen Wertes mit dem gleichzeitig ermittelten Arsengehalt des betreffenden Untersuchungsmaterials die Menge des darin enthaltenen, am Benzolring verankerten Arsens zu berechnen. Aber auch mit dieser Methode ist es, worauf insbesondere *Sieburg* hinweist, nicht möglich, die für das Studium der Wirkungsweise des Salvarsans in Betracht kommenden feinen Veränderungen, welche das Arsenobenzolmolekül unter dem Einfluß der Körperzellen erleidet, zu erkennen und zu verfolgen.

Die Frage, ob und wie lange nach der Injektion das Salvarsan in wirksamer Form in den Körpersäften kreist oder durch den Urin ausgeschieden wird, hat man weiterhin auf biologischem Wege zu entscheiden versucht, indem man Serum oder Urin der mit Salvarsan behandelten Menschen oder Tiere in regelmäßigen Abständen *in vitro* oder *in vivo* auf parasiticide Eigenschaften gegenüber empfindlichen Bakterien-

arten (Milzbrand- oder Schweinerotlaufbacillen) [Roos, Mayrhofer, Boecker¹)²)] oder Protozoen (Spirochäten, Trypanosomen) [Ehrlich¹³), Ehrlich und Hata, Alston, Browning und Mac Kenzie²), Salmon und Browne²), Gonder⁵), Castelli³), Swift und Ellis²), Stühmer³)] prüfte. Bei dieser Art des Vorgehens bleibt aber ein wichtiger Punkt der Problemstellung, nämlich die Frage nach der chemischen Zusammensetzung des wirksamen Arsenkörpers vollkommen unberücksichtigt. Das gleiche gilt auch für die an Tieren angestellten Versuche, durch prophylaktische Anwendung des Salvarsans und nachherige Infektion mit geeigneten Krankheitserregern die Zeitdauer festzustellen, während welcher das Salvarsan in parasitocid wirkender Form im Körper enthalten ist (Hata, siehe bei Ehrlich und Hata). Die Einspritzung multipler, nicht tödlicher Salvarsandosens, die in ein- oder mehrtägigen Zwischenräumen längere Zeit hindurch an normale Tiere verabreicht werden, läßt zwar ebenfalls gewisse Rückschlüsse auf die Retention des Arsenikals im Körper zu, indem bei langsamer Ausscheidung infolge Kumulation eine gesteigerte toxische Wirkung zu beobachten ist [Ehrlich²³), Schlußbemerkungen zu Band 3]. Eine Auskunft über die in Frage stehende chemische Natur der dabei wirkenden Substanzen gibt uns dieses Verfahren aber ebensowenig, wie die übrigen vorgenannten Methoden.

In Anbetracht des Versagens des direkten, chemisch-analytischen oder biologischen Nachweises haben neuerdings mehrere Forscher [Stühmer³), Voegtlin und Smith²), Jackson und Smith, Myers³)⁴), Hunt, Raiziss und Falkov, Raiziss und Gavron¹), Simić] auf indirektem Wege die Frage nach dem Schicksal des Salvarsans im Organismus mit Erfolg zu klären versucht. Diese Autoren gingen dabei in ähnlicher Weise vor wie früher Ehrlich, der bei seinen oben erwähnten Untersuchungen (siehe S. 59) über den Wirkungsmechanismus des Atoxyls Umwandlungsprodukte dieser Substanz auf ihre therapeutische Wirksamkeit und Toxizität im Tierversuch vergleichend prüfte und dabei den Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür erbringen konnte, daß das Atoxyl durch die reduzierende Wirkung der Körpersäfte und -gewebe in die eigentlich trypanocid und toxisch wirkende Verbindung, das Paraaminophenylarsinoxyd, übergeführt wird. Durch das vergleichende Studium der pharmakodynamischen und toxischen Wirkungen und des physikalischen Verhaltens gewisser dem Salvarsan nahestehender Substanzen, besonders seiner Oxydationsstufen, sowie der bei der fabrikmäßigen Herstellung des Dioxidyamidoarsenobenzols und seiner Substitutionsderivate unter Umständen auftretenden, unerwünschten Nebenprodukte, suchten die Autoren dementsprechend die Wirkungsweise des Salvarsans, vor allem auch die bei den sogenannten Salvarsanschädigungen in Aktion tretenden chemischen und physikalischen Faktoren zu analysieren.

A. Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal des Salvarsans im Organismus.

Der normale menschliche oder tierische Organismus vermag zweifellos eine bestimmte ihm zugeführte Menge der verschiedenen Arsenobenzol-

derivate zu verarbeiten, ohne daß es zu irgendwelcher nachweisbaren Störung organischer oder funktioneller Art kommt. Ebenso wie nach Einverleibung anderer differenter Substanzen, sucht der Organismus nach Salvarsanzutritts mittels seiner vitalen Energie den körperfremden Stoff schnell möglichst rasch durch chemische oder physikalische Kräfte zu zerstören und sich andrerseits seiner mittels der ihm zur Verfügung stehenden Ausscheidungsorgane zu entledigen, was ihm innerhalb gewisser Grenzen, d. h. bei nicht zu hoher Dosierung auch gelingt. Wenn jedoch diese individuellen Schwankungen unterworfenen „Dosis bene tolerata“ überschritten wird oder wenn durch interkurrierende Faktoren der verschiedensten Art die ursprünglich vorhandene Toleranz des Organismus herabgesetzt ist oder die durch die Körpersäfte und -gewebe bedingten Abbau-, Entgiftungs- und Ausscheidungsvorgänge im Organismus einen von der Norm abweichenden Verlauf nehmen, so kommt es entweder sofort nach der Einverleibung des Mittels oder aber erst nach Verlauf einer verschieden langen Latenzperiode zu mehr oder weniger ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen, mannigfacher Art, die unter Umständen den Tod des betreffenden Individuums zur Folge haben können. Schon gewisse Unterschiede in den Krankheitsbildern, die im Tierversuch bei Toxizitätsprüfungen eines und desselben Präparates in gleicher Weise wie beim salvarsanbehandelten Menschen beobachtet werden können, deuten darauf hin, daß bei den Salvarsanpräparaten der Mechanismus der Giftwirkung kein absolut identischer ist, daß vielmehr verschiedene Momente als ursächlich für die Auslösung der toxischen Erscheinungen in Frage kommen können. So kann jederzeit, wie das auch v. B. von Oltze und Yonckel auf Grund von Versuchen betont wurde, demonstriert werden, daß Versuchstiere bei geeigneter Zubereitung der Salvarsanlösungen ein Mehrfaches der sonst akuten, unter den typischen Erscheinungen des Schocks häufig wirkenden Arsenobendosisvermenge zunächst ganz ertragen, daß sie aber später an den Wirkungen der Vergiftung eingehen.

Es besteht nach den tierexperimentellen Ergebnissen ebenso wie nach den Erfahrungen der Klinik ein prinzipieller Unterschied zwischen den akuten, sofort oder ganz kurze Zeit nach der Salvarsanapplikation einsetzenden Schädigungen und den erst später auftretenden Vergiftungserscheinungen.

Für das Studium des pharmakodynamischen und toxischen Verhaltens chemischer Stoffe im Organismus bietet die Fähar ihre Vorteile in den Organen bzw. die Geschwindigkeit und Regelmäßigkeit ihrer Ausscheidung sowie die Wirkung multipler Injektionen eine beträchtliche Vereinfachung. Während lösliche, kristalline Substanzen, welche, wie v. B. manche Alkaloide, im menschlichen oder tierischen Körper keine durch interkurrierende chemische Bindungen, z. B. an die Eiweißkörper der Zellen und Säfte des Organismus bedingte Änderung ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften erfahren, ohne Rücksicht auf den Ort und die Art ihrer Applikation schon kurze Zeit nach ihrer Einverleibung zur Wirkung gelangen und rasch aus den Zellen

und den Säften wieder ausgeschieden werden, nimmt mit zunehmendem Kolloidcharakter die Verweildauer der Substanzen im Körper zu, was einerseits in einer Verlangsamung und Unregelmäßigkeit der Ausscheidung, andererseits, wenigstens bei differenten Substanzen, in einer durch Kumulation bedingten toxischen Wirkung multipler Injektionen seinen Ausdruck findet. Außerdem spielen zweifellos auch die durch die chemische Konstitution bedingten Affinitäten zu den Zellen der einzelnen Organe eine große Rolle bei der so wichtigen Frage der Remanenz und Ausscheidung.

Besonders deutlich wurde die Bedeutung der Diffusionsgeschwindigkeit für die durch chemische Substanzen im Organismus bedingten Wirkungen durch die ausgedehnten Tierversuche von *Schulemann* mit zahlreichen, physikalisch verschieden sich verhaltenden Säurefarbstoffen bewiesen. Je kleiner das Molekül ist, um so schneller diffundiert der injizierte Farbstoff, um so schneller durchtränkt er diffus die tierischen Gewebe und um so schneller wird er auch aus dem Organismus wieder entfernt. Je größer dagegen das Molekül des Farbstoffes ist, je mehr er zur Molekülaggreatbildung neigt, d. h. je mehr er sich den Kolloiden nähert, um so langsamer findet seine Diffusion statt, um so langsamer durchtränkt er die Gewebe und um so langsamer wird er wieder durch Nieren und Darm ausgeschieden. Die sogenannten allgemeinen Vitalfarbstoffe, zu denen z. B. das Trypanrot *Ehrlichs* gehört, verhalten sich wie Semikolloide, d. h. sie zeigen in wässriger Lösung teils Elektrolyt-, teils Kolloidcharakter. Bei weiterer Steigerung der Molekülgröße gelangt man schließlich zu Farbstoffen, die vollkommen kolloide Eigenschaften aufweisen, also nicht mehr zur Diffusion befähigt sind und daher am Injektionsort liegen bleiben oder nur dorthin gelangen, wohin sie die Gewebeflüssigkeiten in offenen Wegen hintragen. Dieser Art von Farbstoffen schließen sich nach *Schulemann* zwanglos die kolloidalen Metallösungen hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens an. Bei diesen schwerer diffusiblen chemischen Stoffen ist dementsprechend der Ort der Anwendung von ausschlaggebender Bedeutung für den pharmakodynamischen Effekt.

Die Arsenobenzolderivate verhalten sich in dieser Beziehung, wie aus den Untersuchungen über ihre Ausscheidung und über die kumulierende Wirkung multipler Injektionen hervorgeht, im Organismus nicht einheitlich. Während nämlich eine gewisse Menge der dem Körper z. B. intravenös zugeführten Salvarsanpräparate schon kurze Zeit nach der Injektion, wohl in der Hauptsache als aromatisch gebundenes Arsen den Organismus durch die Nieren und vor allem durch den Darm wieder verläßt [*Greven, Schreiber und Hoppe, Ph. Fischer und Hoppe*²⁾, *Abelin*^{1) 2)} ^{3) 4)}, *Bornstein, Muto und Sanno, Beveridge und Walker, Frenkel-Heiden und Navassart*^{1) 2)}, *Ullmann*^{2) 3)}, *Bongrand*¹⁾, *Salmon und Browne*²⁾, *Saccone, Usuelli, Riebes, Mayrhofer, Obregia und Carniol, Sieburg, Boecker*^{1) 2)}, *Stern*¹⁾, *Pomaret*^{1a)}, *Trossarello, Gaviati und Pavolini, Bernstein, Matthieu*^{1) 2) 3)}, *Weiss, Weiss und Raiziss, Beeson und Albrecht, Underhill und Davis, Autenrieth und Taege, Clausen und Jeans, Schreus und Holländer, Wechselmann, Lockemann und Ulrich, Lévy-Bing und Féron, Silberstein*³⁾, *Fordyce, Rosen und Myers*⁴⁾ bis ⁸⁾, *Kolls und Youmans*²⁾, *Koppel und George, Slawik u. a.*], wird

ein bestimmtes Quantum des Arsenobenzols im Organismus zurückgehalten und durch chemische Umsetzung zu einfacheren Arsenverbindungen, vielleicht anorganischer Natur, zerlegt.

Diese Tatsache, daß ein Teil des dem Körper einverleibten Salvarsans sehr rasch wieder ausgeschieden wird, während ein anderer Teil mehr oder weniger lange im Organismus verweilt und diesen nur allmählich und unregelmäßig, vielfach schubweise wieder verläßt, ist aber offenbar nur so zu erklären, daß die Arsenobenzolderivate im Körper eine fortschreitende Verminderung ihres Dispersitätsgrades, sei es durch Polymerisation oder — was nach den weiter unten zu erwähnenden Untersuchungen über die durch intravenös injiziertes Salvarsan im Blutkreislauf bedingten Präcipitattbildungen bedeutend wahrscheinlicher ist — durch chemische oder physikalische Bindung an gewisse kolloidale Substanzen des Blutes, der Lymphe und der Zellen erleiden. In diesem Sinn sprechen vor allem auch die Untersuchungen von Kötter, Bergmann Richter sowie Oliver, Douglas und Kolos, welche eine erhebliche Verlangsamung der Arsenelimination nachweisen konnten, wenn das Salvarsan nicht in Wasser, sondern in Serum oder Gelatine gelöst injiziert wurde.

Die Größe dieser vom Körper fixierten Arsenobenzolmenge ist, wie schon oben bei Besprechung der Applikationsmethoden hervorgehoben wurde, bei einem und demselben Salvarsanpräparat von der Art seiner Einverleibung sehr wesentlich abhängig. Während z. B. bei intravenöser Injektion des alkalisierten Altsalvarsans schon im Verlauf der ersten Stunden erhebliche Arsenmengen im Urin, später auch in den Faeces nachweisbar sind, wird nach intramuskulärer oder subcutaner Einspritzung im Anschluß an die Einverleibung nur ein kleiner Teil ausgeschieden, während die Hauptmenge des verabfolgten Arsenikals in Form eines Depots an der Injektionsstelle liegen bleibt. Wie aber ebenfalls schon betont wurde, bestehen ferner in dieser Hinsicht zwischen den verschiedenen Arsenobenzolpräparaten recht erhebliche Unterschiede. Vor allem wurde darauf hingewiesen, daß gewisse Substitutionsprodukte des Dioxydiamidoarsenobenzols, nämlich das Neosalvarsan und das Sulfarsenol, insbesondere aber die Zuckerverbindungen des Salvarsans auch nach subkutaner oder intramuskulärer Einspritzung relativ rasch resorbiert und wieder ausgeschieden werden.

Entsprechend dem eben Gesagten ist es verständlich, daß auch die Möglichkeit einer öfters wiederholten Einverleibung der Arsenobenzolpräparate, ohne daß dadurch der Körper schwerer geschädigt wird, direkt von ihrem Diffusionsvermögen, d. h. von der Schnelligkeit ihrer Ausscheidung abhängig ist. So wurde bereits oben bei der Besprechung des Arsenophenylglycins (siehe S. 76) erwähnt, daß bei diesem, durch eine außerordentlich langdauernde Remanenz im Organismus charakterisierten Präparat im Anschluß an mehrfache Injektionen infolge einer Kumulationswirkung Vergiftungserscheinungen beobachtet wurden. Dasselbe gilt, wie Ehrlich²⁹⁾ im Tierversuch feststellte, in ähnlicher Weise von dem Dioxydiamidoarsenobenzol, wenn es in saurer Lösung, d. h. als Mono- oder Dichlorhydrat dem Körper zugeführt wird.

Während nämlich nach intravenöser Injektion alkalischer Salvarsanlösungen ein großer Teil des Arsenobenzolpräparates sofort durch die Ausscheidungsorgane wieder aus dem Körper entfernt und nur ein relativ kleines Quantum offenbar nach Überführung in einen grobdispersen Zustand (siehe unten) in gewissen Organen deponiert wird, hält, wie *Fleig*⁶⁾ durch vergleichende Untersuchung der Ausscheidungsverhältnisse feststellte, der Körper von dem Dichlorhydrat, welches gleich nach der Einführung in die Blutbahn durch Ausfällung des Plasmas in einen unlöslichen Zustand gebracht wird, offenbar den größten Teil zurück. Daraus erklärt es sich, daß Kaninchen eine Dauerbehandlung mit kleinen, in zwei- bis dreitägigen Abständen intravenös verabreichten Dosen des alkalisierten Salvarsans längere Zeit hindurch ohne Symptome vertragen, dagegen schon nach wenigen entsprechenden Dosen des Dichlorhydrates zugrunde gehen [*Ehrlich*²³⁾ ²⁹⁾, *Fleig*⁶⁾]. Die von manchen Autoren hervorgehobenen Unterschiede zwischen dem Mono- und dem Dinatriumsalz des Altsalvarsanes hinsichtlich der Verträglichkeit beruhen vielleicht auch auf derartigen Verschiedenheiten des Diffusionsvermögens. Wie nämlich *Myers*³⁾ auf Grund seiner Versuche angibt, ist die Dispersität des Dinatriumsalzes viel größer als die des Mononatriumsalzes des Dioxydiamidoarsenobenzols. Das von *Kolle*⁵⁾ in die Therapie eingeführte Sulfoxylsalvarsan (Präparate 1445 und 1882) sowie die Metallsalvarsane (Silbersalvarsan) werden, wie die von *Bernstein* sowie *Fordyce, Rosen* und *Myers*⁹⁾ studierten Ausscheidungsverhältnisse zeigen, ebenfalls in erheblicher Menge vom Organismus gespeichert. Dagegen werden diejenigen Salvarsanderivate, bei denen eine oder beide Amidogruppen durch geschwefelte Seitenketten (Neosalvarsan, Sulfarsenol, Sulpharsphenamin, Neosilbersalvarsan) oder durch Zuckerradikale (Eparséno, Gulcarsénan, Stabilaran) substituiert sind, offenbar nur in relativ geringer Menge in den Organen zurückgehalten [*Ehrlich*²³⁾, *Duhot*⁵⁾, *Danyasz*¹⁰⁾, *Lehnhoff-Wyld, Lévy-Bing* und *Férond*]. Die gesteigerte Diffusibilität und die dadurch bedingte größere Ausscheidungsgeschwindigkeit dieser substituierten Arsenobenzolverbindungen, speziell des Neosalvarsans, beruht nach *Danyasz*¹⁰⁾ auf der molekularen Löslichkeit der Substanzen und auf ihrer Eigenschaft, durch Neutralsalze nicht ausgefällt zu werden, wodurch die Dispersitätsverminderung offenbar verlangsamt, die Depotbildung und wohl auch die Toxizität und die therapeutische Wirksamkeit herabgesetzt, Kumulationswirkungen multipler Injektionen verhindert werden (siehe auch *Raiziss, Schamberg* und *Kolmer*).

Die Feststellung, daß nämlich durch geeignete Substitution der Amidogruppen des Dioxydiamidoarsenobenzols die Diffusibilität und gleichzeitig auch die Verträglichkeit der Substanz gesteigert wird, findet ihre Bestätigung auch in den Ergebnissen vergleichender, mit verschiedenen Handelsprodukten des Neosalvarsans angestellter Toxizitätsprüfungen. Wie bereits (siehe S. 112) hervorgehoben wurde, stellt das Neosalvarsan des Handels keine einheitliche chemische Verbindung (Monomethylenatriumsulfoxylat des Dioxydiamidoarsenobenzols) dar, sondern ein Gemisch, das neben dem Monosubstitutionsderivat je nach der Provenienz größere oder kleinere Mengen des Salvarsandimethylsulfoxylats enthält. Wie nun *Raiziss* und *Falkov, A. D. Macallum*¹⁾ ²⁾ sowie *Ritz* und *Wüest* feststellen konnten, ist die Toxizität, allerdings auch die therapeutische Wirksamkeit eines Neosalvarsanpräparates um so geringer, je größer die prozentuale Menge des in ihm enthaltenen Disubstitutionsproduktes ist, d. h. je weniger freie Aminogruppen in dem betreffenden Präparat enthalten sind.

Daß durch Zufügen saurer Salvarsanlösungen zu Blutserum im Reagensglase eine grobflockige Niederschlagsbildung auftritt,

ist schon frühzeitig experimentell festgestellt worden [*Michaelis*¹⁾³⁾, *Schottmüller, Joseph*²⁾³⁾, *Javillier, Mouneyrat*¹⁾, *Emery*¹⁾, *Bongrand*²⁾³⁾, *Mac Kee, Fleig*⁶⁾, *Schamberg, Kolmer, Raiziss und Weiss, Pomaret*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾, *Jeanselme und Pomaret*²⁾, *Rubinstein*¹⁾²⁾, *Myers*³⁾, *J. L. Kritschewsky*¹⁾²⁾, *Oliver und Douglas*³⁾]. Da die so entstehenden Flocken ebenso wie die durch Neutralisation wässriger Lösungen des Salvarsandichlorhydrates sich bildenden Ausfällungen nach Zufügen eines Alkaliüberschusses sich lösen, da ferner der im Serum entstehende Niederschlag weder Proteinstoffe, noch Kalksalze oder anorganische Phosphate enthalten soll (*Rubinstein*¹⁾, haben *Michaelis*³⁾, *Schamberg, Tokuda und Kolmer, Rubinstein*¹⁾²⁾ sowie *J. L. Kritschewsky*¹⁾²⁾ angenommen, daß es sich bei dem Präcipitat um eine Ausfällung der Salvarsanbase durch die neutralisierende Wirkung des Serums handelt. Im Gegensatz hierzu soll jedoch nach den Untersuchungen von *Fleig*⁶⁾ sowie *Pomaret*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ [siehe auch *Jeanselme und Pomaret*²⁾] der Niederschlag einen infolge der präcipitierenden Wirkung der Phenolgruppe des Arsenobenzols auf die Albumine sich bildenden Arsenophenolprotein-komplex darstellen, der allerdings in Alkalien (Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat) löslich ist. Die von *Rubinstein*¹⁾ gemachte Beobachtung, daß im Gegensatz zum frischen Serum ein auf 55° C erhitztes Serum keine Niederschlagsbildung mit Salvarsan gibt, führt *Pomaret*²⁾ darauf zurück, daß das native Serum infolge seines Gehaltes an Mononatriumcarbonat und Kohlensäure etwa neutral reagiert, daß es aber nach dem Erwärmen ausschließlich Bicarbonat enthält und dadurch eine schwach alkalische Reaktion erhält, wodurch dann die Präcipitatzbildung verhindert wird.

Wenn ich im folgenden die über die Präcipitatzbildung und die chemischen Veränderungen des intravenös einverleibten Salvarsans im Blute selbst und die über die Wirkungen auf die gelösten und ungelösten Blutbestandteile gemachten Beobachtungen und Theorien wiedergebe, so muß ich vorweg bemerken, daß dieselben zum Teil kontrovers sind und sich widersprechen und keine vollständige Erklärung der Phänomene, die noch näher erforscht werden müssen, geben.

*Michaelis*³⁾, *Joseph*²⁾³⁾, *Mac Kee, Pomaret*⁴⁾ haben darauf hingewiesen, daß nach intravenöser Injektion saurer Salvarsanlösungen entsprechend den Reagensglasversuchen auch im Kreislauf durch die neutralisierende Wirkung des Blutes eine grobflockige Ausfällung der freien Salvarsanbase oder nach *Fleig*⁶⁾ sowie *Pomaret*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ einer Salvarsaneiweiß-Verbindung stattfindet. Die Intensität der Niederschlagsbildung im Blute — Flockulation bis Koagulation — nach intravenöser Einspritzung der Lösungen des Dichlorhydrates und die Stärke der dadurch ausgelösten Symptome hängen nach *Fleig*⁶⁾, *Milian*⁶⁾ sowie *Pomaret*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ von der Arsenobenzolkonzentration und dem Phenolcharakter, nicht aber von dem Gehalt der Lösung an HCl-Gruppierungen, weiterhin von der Schnelligkeit der Injektion und von der im Blute des betreffenden Individuums vorhandenen Alkalireserve [siehe auch *Danysz*²⁾] ab. Während ihrer Meinung nach bei langsamer intravenöser Einverleibung verdünnter Lösungen die ausgefällten kolloidalen Komplexe sekundär durch das Bicarbonat des Blutes wieder aufgelöst werden, findet nach rascher Injektion, bei Verwendung konzentrierter Lösungen und bei ungenügendem Alkaligehalt des Blutes eine derartige Zerteilung der Flocken nicht statt. Es kommt daher nach der Ansicht *Pomarets*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ in diesen Fällen durch die Störung des humoralen Gleich-

gewichtetes sowie durch Embolie zu den bekannten Symptomen des anaphylaktischen Schockes.

Wie *Joseph*²⁾ durch Tierversuche (Hunde und Kaninchen) feststellen konnte, finden sich die Präcipitate nach intravenöser Einspritzung saurer Salvarsanlösungen nur in dem Blute des rechten Herzens und den Lungenarterien, nicht aber im Blute des linken Ventrikels, was darauf hindeutet, daß die Niederschläge in den Capillaren des Lungenkreislaufes zurückgehalten und abgelagert werden. Während demnach arterielle Embolien durch intravenös injizierte Lösungen des Dichlorhydrates im großen Körperkreislauf nicht zustande kommen können, ist jedoch anzunehmen, daß es durch die Salvarsanniederschläge zu einer teilweisen Verlegung der kleinen Lungenarterien, d. h. zu Lungenembolien kommen kann. Darauf deuten auch die Beobachtungen *Miessners*^{1) 2)} hin, der bei den von ihm mit sauren Salvarsanlösungen behandelten Rindern unter anderem starke Atemstörungen feststellen konnte.

Nach der Injektion alkalisierter Salvarsanlösungen (Mono- oder Dinatriumsalz) besteht im allgemeinen die Gefahr der stärkeren Präcipitattbildung und dadurch der Capillarembolie nicht. Allerdings ist nach *Michaelis*³⁾ sowie *Dale*¹⁾ in Anbetracht der fast neutralen Beschaffenheit des Blutes [siehe auch *Bayliss* sowie *Jeanselmé* und *Pomaret*²⁾] kaum anzunehmen, daß dessen gesamte Menge ausreicht, um eine größere Dose alkalischen Salvarsans (beim Menschen 0.5 g) in Lösung zu halten, da gerade bei neutraler oder spurenweise alkalischer Reaktion das Arsenobenzol das Minimum der Löslichkeit aufweist. Wie aber die Reagensglasversuche von *Michaelis*¹⁾ (siehe auch *Schottmüller*, *Yasaki*, *Maie*) ergeben haben, bildet die durch Neutralisieren alkalischer Salvarsanlösungen ausfallende Salvarsanbase keinen grobflockigen, sondern einen feinen, gleichmäßigen Niederschlag, dessen Korn die Größe eines roten Blutkörperchens kaum übertreffen dürfte. *Michaelis*³⁾ mißt dementsprechend den nach intravenöser Injektion alkalischer Salvarsanlösungen in der Blutbahn eventuell entstehenden Präzipitaten, die er lediglich für ausgefallte Salvarsanbase hält, keine ursächliche Bedeutung hinsichtlich der Entstehung von Nebenwirkungen bei. *Schamberg*, *Tokuda* und *Kolmer* sind ebenfalls der Ansicht, daß die besonders nach Zusatz des Mononatriumsalzes, weniger stark nach Zufügen des Dinatriumsalzes des Altsalvarsans [siehe auch *Myers*³⁾] oder von Neosalvarsanlösungen [vgl. *Yasaki*, *L. W. Kritschewsky*, *Bussacca*^{2) 3) 4) 5)}] im Serum auftretenden Ausfällungen wegen ihrer Löslichkeit in Alkali lediglich aus präcipitiertem Arsenikale bestehen. Die Intensität der Ausflockung sowie die Größe der einzelnen Flocken scheint aber in erster Linie durch die im Blute vorhandene Wasserstoffionenkonzentration bedingt zu sein (siehe unten). Je geringer die Alkalireserve des Blutes ist, um so stärker und gröber ist offenbar die nach Injektion von alkalisierten Altsalvarsan- oder von Neosalvarsanlösungen eintretende Präcipitattbildung [*Milian*^{1) 2) 3) 6) 7)}, *Jeanselmé* und *Pomaret*²⁾, *Myers*³⁾]. Für die Richtigkeit dieser Annahme könnte vor allem die Tatsache sprechen, daß die schockauslösende Wirkung der im Blute entstehenden Niederschläge durch Alkalizufuhr (Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natriumhyposulfit) aufgehoben oder wenigstens vermindert werden kann [*Sicard* und *Paraf*, *Sicard*, *Paraf* und *Forestier*, *Sicard*, *Jeanselmé* und *Pomaret*^{2) 3)}]*). In hyper-

*) Über die Verhinderung des anaphylaktischen Schocks durch Alkalien, insbesondere durch Natriumhyposulfit vgl. *Lumière* und *Chevrotier*, sowie *Kopaczewski*^{1) 2)}.

tonischen Zuckerlösungen aufgelöstes Salvarsan (auch Dichlorhydrat) wirkt bemerkenswerterweise nicht eiweißfällend, wenn es mit Serum gemischt wird [Mistiaen, Busacca⁴⁾; vgl. auch Anwyll-Davies und Mellanby⁷⁾]. Durch Adrenalin wird die ausflockende Wirkung des Neosalvarsans auf Blutserum (in vitro) verstärkt, durch Hypophysin und Ergotin nicht beeinflusst [Busacca⁵⁾].

Berman, Pomaret²⁾ 3) 4) 5) 7) 8) [siehe auch Jeanselme und Pomaret³⁾, sowie Oliver und Douglas⁹⁾] sind im Gegensatz zu den genannten Autoren der Ansicht, daß es sich auch bei den nach Injektion alkalischer Salvarsanlösungen im Blutkreislauf unter geeigneten Bedingungen entstehenden Präzipitaten um Salvarsan-Eiweiß-Verbindungen handelt. Berman nimmt an, daß manche Syphilitiker infolge des vermehrten Protein-, vor allem Globulingehaltes ihres Blutes zu derartigen Ausflockungen nach Salvarsaninjektionen und dadurch zum angioneurotischen Symptomenkomplex prädisponiert seien, eine Angabe, die indessen von Schamberg, Tokuda und Kolmer nicht bestätigt werden konnte. Immerhin sprechen aber doch die Versuche zahlreicher Autoren [Mounseyrat²⁾ 3), W. J. Young, Oliver, J. L. Kritschewsky¹⁾ 2) 3) 4), Yasaki] für die Annahme, daß das Salvarsan auch in alkalischer Form entweder eine chemische Bindung mit den Eiweißkörpern des Blutplasmas eingeht, oder aber, daß eine rein physikalische Anlagerung der Plasmakolloide an die Salvarsanteilchen erfolgt, ohne daß eine makroskopisch sichtbare Ausflockung stattzufinden braucht, wodurch aber das an sich außerordentlich reaktionsfähige Salvarsan vor einer chemischen Beeinflussung weitgehend geschützt wird. Dafür sprechen unter anderem die Versuche von W. J. Young, der durch Dialyse des Serums salvarsanbehandelter Ziegen nur einen Teil des darin enthaltenen Arsenikals entfernen konnte, da der größere Rest offenbar fest an die Eiweißkörper gebunden war (vgl. auch Yasaki). Erst durch mehrfaches Waschen mit kochendem Alkohol gelingt es, aus dem Präzipitat das Arsenobenzol wieder zu gewinnen (Oliver und Douglas⁹⁾). Auch die refraktometrischen Versuche von Tokuda, der im Blutplasma syphilitischer Menschen und normaler Kaninehen besonders unter dem Einfluß von Altsalvarsan- (Dinatriumsalz-) Injektionen, weniger stark nach Neosalvarsaneinspritzungen ein vorübergehendes Abfallen des Brechungsindex, d. h. eine vorübergehende Verminderung des Eiweißgehaltes feststellen konnte, sprechen in diesem Sinne. Endlich kann die Beobachtung von Oliver und Douglas⁹⁾, daß durch Zusatz von Substanzen, in welchen Salvarsan löslich ist, wie z. B. Alkohol oder Aceton, zu salvarsanhaltigem Plasma ein arsenhaltiger Niederschlag entsteht, nur derart gedeutet werden, daß das Arsenobenzol mit den Proteinen eine Bindung eingeht. Wird statt Salvarsan z. B. Natriumarsenat dem Plasma zugesetzt, so ist der nach Zufügen von Alkohol oder Aceton sich bildende Niederschlag fast arsenfrei (siehe auch Strickler und Munson).

Nach den Versuchen von Yasaki, der die Wirkung des Alt- und Neosalvarsans auf die getrennten Albumin- und Globulinfraktionen des Meerschweinchenserums vergleichend prüfte, tritt eine Präcipitation nur mit dem Albuminteil ein. Aus dem Niederschlag ließ sich durch Dialyse das Salvarsan nicht wieder vollständig entfernen (vgl. oben W. J. Young). Bemerkenswert ist ferner die Angabe dieses Autors, daß durch halbstündiges Erwärmen auf 56° inaktivierte Sera durch Salvarsan nicht mehr ausgeflockt werden [vgl. auch Rubinstein¹⁾]. Diese Feststellungen stehen in gewisser Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von Oliver und Douglas⁹⁾, nach denen jedoch in erster Linie die Globuline des Blutplasmas durch

Salvarsan eine einschneidende Änderung ihrer Eigenschaften (in vivo und in vitro), vor allem einen Verlust ihrer Hitzecoagulierbarkeit erfahren (vgl. auch *Anwyl-Davies* und *Mellanby*). Wurde nämlich Salvarsanplasma (5 cm^3 Plasma + 0.5 cm^3 einer 2%igen Lösung des Dinatriumsalzes) auf 58° erhitzt, so trat keine Niederschlagsbildung ein. Erst durch Kochen kam es zu einer Koagulation der Albumine; durch Zufügen größerer Salvarsanmengen (5 cm^3 Plasma + 1.5 bis 2 cm^3 Lösung des Dinatriumsalzes) wurde jedoch auch diese Gerinnung durch Siedehitze teilweise oder ganz verhindert. *Oliver* und *Douglas*³⁾ erblickten in diesen Feststellungen einen Beweis für die größere Labilität der Globuline bzw. die größere Stabilität der Albumine, die erst bei stärkeren Konzentrationen des Arsenikals in Mitleidenschaft gezogen werden. Wie Reagensglasversuche mit Oxalatplasma, das durch Zusatz von Salzsäure bzw. Natronlauge auf verschiedene Wasserstoffionenkonzentrationen ($p\text{ H } 1.4, 4.9, 7.5$ und 9.8) gebracht wurde, ergaben, nimmt die Menge des durch die Plasmaproteine verankerten Salvarsans und Natriumarsenats mit steigender Alkalität zu. Während jedoch eine Bindung des Salvarsans hier schon bei $p\text{ H } 4.9$ festzustellen war, findet, wie bereits erwähnt, selbst bei der physiologischen Wasserstoffionenkonzentration des Blutes eine Bindung anorganischer Arsenverbindungen durch die Eiweißstoffe des Plasmas nicht statt; bei $p\text{ H } 7.5$ wurden nur Spuren, bei $p\text{ H } 9.8$ ganz geringe Mengen des Natriumarsenats gebunden. Auch im Tierkörper (Kaninchen) tritt nach intravenöser Injektion von Natriumarsenat keine Bindung des Arsens an die Plasmaproteine ein.

Nach der Ansicht von *Oliver* und *Douglas*³⁾ handelt es sich bei der Verankerung des Salvarsans durch die Plasmaproteine um eine chemische Bindung. Ebenso wie Eiweißkörper durch Zusatz genügender Alkali- oder Säuremengen lösliche, beim Erhitzen nicht ausflockende Metallproteinat bzw. Salze mit den Säureradikalen bilden (vgl. *Loeb*), ist anzunehmen, daß auch die Plasmaproteine mit dem Salvarsan Salze bilden. Ebenso wie bei den Alkali- und Säureverbindungen der Eiweißkörper ist auch die Löslichkeit der Salvarsanproteinverbindung von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Bei der Reaktion des Blutes ist eine leichte Opalescenz feststellbar; durch geringen Säurezusatz (z. B. auch bei Verwendung des Salvarsandichlorhydrates an Stelle des Dinatriumsalzes) erfolgt indessen die Bildung eines Präcipitates, das sich in einem Überschuß von Säure oder Alkali löst.

Ähnlich wie mit den Plasmaproteinen geht das Salvarsan nach den Befunden von *Oliver* und *Douglas*³⁾ auch mit anderen hydrophilen Kolloiden (Gelatine, Eiereiweiß, Gummi arabicum usw.) Bindungen ein. Ebenso wie beim Plasma ist auch hier die Menge des gebundenen Salvarsans von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Beim isoelektrischen Punkt des betreffenden Kolloids findet, entsprechend den früheren Feststellungen von *Loeb* mit anorganischen Salzen, keine Verankerung statt. Über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des „Gelatinesalvarsans“ vgl. S. 141, 152, 187, 190 und 202.

Nach *Danyisz*^{2) 7) 8) 9) 10)} handelt es sich bei der Präcipitatbildung um eine Elektrolytwirkung. Wie er angibt, fallen sowohl die Mono- wie auch die Dinatriumsalze der Arsenobenzolderivate in Gegenwart von Kochsalz, ferner von Oxalaten, Carbonaten, Sulfaten und besonders Phosphaten der Alkalimetalle aus (siehe auch *Marischler* und *Schneider*). In manchen Fällen ist dieser Vorgang rein katalytischen Ursprunges, in anderen bilden sich jedoch nach seinen Befunden echte Verbindungen. Manche dieser Präzipitate können sich in derselben Flüssigkeit wieder auflösen, während andere trotz Sodaüberschuß ungelöst bleiben; ihre Bildung kann durch Serum,

Zucker oder Glycerin verzögert oder verhindert werden, während andere Stoffe, wie Calciumglycerophosphat beschleunigend wirken. Nach *Dunys* ist bei der Toxizitätsprüfung im Tierversuch (Kaninchen) die Schnelligkeit dieser Präcipitatabildung für die Giftigkeit maßgebend, da es bei stärkerer Ausflockung zu einer Anhäufung des Niederschlages besonders in den Lungencapillaren und dadurch zu bedrohlichen, unter Umständen tödlichen Schockerscheinungen kommen kann. Er nimmt weiter an, daß die Präcipitate allmählich durch das Blut und die Zellflüssigkeiten unter Bildung komplexer alkalischer Verbindungen sich wieder lösen und daß das Arsenikale in dieser Form durch den Blutstrom in den Organen des Körpers verteilt wird. Nach *Schamberg*, *Kolmer*, *Raiziss* und *Weiss* sowie *Felke*¹⁾ verursachen zwar die Phosphate des Calciums, Magnesiums, Natriums und Kaliums ebenso wie Kochsalz in Konzentrationen, wie sie normalerweise im Blute vorkommen, in wässrigen Salvarsanlösungen keine Fällung, dagegen haben *Felke*¹⁾ sowie *Oliver* und *Yamada*^{2) 3)} gezeigt, daß bei Gegenwart von Kolloiden (Serum, cholesterinierter Rinderherzextrakt) bei einem bestimmten Mischungsverhältnis der Komponenten durch an sich nicht präcipitierend wirkende Elektrolytmengen Ausflockungen zustandekommen (siehe auch unten). Diese Befunde, die mit den nach Mischen von hydrophilen und Suspensionskolloiden zu beobachtenden Phänomenen („unregelmäßige Reihen“) in Analogie zu setzen sind, deuten jedoch ebenso wie die oben erwähnten Feststellungen von *Oliver* und *Douglas*²⁾ zweifellos darauf hin, daß die in vitro und auch in vivo unter bestimmten Bedingungen im Blute infolge zugesetzten bzw. intravenös injizierten Salvarsans auftretenden Präcipitate nicht chemisch einheitlicher Natur sind, daß vielmehr die ausgefällten Teilchen durch chemische Bindung oder physikalische Vorgänge entstandene Aggregate des Arsenobenzols mit gewissen Plasmakolloiden darstellen.

Nach den Untersuchungen von *Karsner* und *Hanzlik*, *Oliver* und seinen Mitarbeitern sowie *J. L. Kritschewsky*^{1) 2) 3) 4)} [siehe auch *J. L. Kritschewsky* und *Friede*^{1) 2)} sowie *L. W. Kritschewsky*] ist für das Zustandekommen von Lungenembolien nach intravenöser Injektion toxischer Salvarsandosen vor allen Dingen die agglutinierende Wirkung des Arsenobenzols auf die roten Blutkörperchen [siehe auch *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 3)}] verantwortlich zu machen. *Karsner* und *Hanzlik*, *Oliver* und *Douglas*^{2) 3)} sowie *J. L. Kritschewsky*^{1) 2) 3) 4)} und seine Mitarbeiter konnten nämlich zeigen, daß in gleicher Weise wie andere in vivo schockauslösend wirkende kolloide Substanzen auch Salvarsan in kochsalzhaltiger Lösung (0.9%ige Kochsalzlösung) im Reagensglase eine Zusammenballung der Erythrocyten bewirkt. Diese Verklumpung der roten Blutzellen tritt aber bemerkenswerterweise nicht ein, wenn an Stelle von physiologischer Kochsalzlösung eine 6%ige Traubenzuckerlösung zu den Versuchen verwendet wird: werden aber zu derartigen erythrocytenhaltigen Zucker-Salvarsan-Gemischen Spuren von Elektrolyten (Alkali- oder Erdalkalisalze) hinzugefügt, so erfolgt prompte Agglutination. Wie schon früher *Ph. Fischer* und *Hoppe*, neuerdings *Oliver* und *Douglas*^{2) 3)} sowie *Kritschewsky*^{1) 2) 3) 4)} feststellten, wird Salvarsan von den roten Blutkörperchen sowohl in kochsalz- wie auch in zuckerhaltiger Lösung gespeichert, so daß es trotz wiederholten Waschens nicht entfernt werden kann. Da in den Salvarsanzuckerlösungen das Arsenobenzol in stark disperser, vielleicht molekularer Form enthalten ist (vgl. auch die Angaben über die starke Diffusibilität

der Salvarsanzuckerverbindungen; Lévy-Bing und Féron d. u. a.), durch Elektrolytzusatz jedoch physikalische Veränderungen im Sinne einer Dispersitätsverminderung hervorgerufen werden, da andererseits aber durch eine zu starke Erhöhung der Teilchengröße die agglutinierende Wirkung der Salvarsanlösungen erlischt, nehmen Oliver und Douglas¹⁾ an, daß die Änderung des physikalischen Zustandes des von den Erythrocyten gespeicherten Salvarsans die Ursache für das Zustandekommen der Blutkörperchenagglutination darstellt. In diesem Sinne sprechen auch die Versuchsergebnisse von Felke¹⁾, der nach Mischen fallender Neosalvarsanmengen mit Lipoidgemischen (cholesterinierter Rinderherzextrakt) in den höheren Konzentrationen eine Ausflockung jedoch nur bei Gegenwart von Kochsalz (0·5 bis 1·0%) feststellen konnte. Die Salvarsanspeicherung durch die Erythrocyten und deren Verklumpung in Gegenwart von Elektrolyten in vitro wird durch Zusatz hydrophiler Kolloide (Stärke, Eiereiweiß, Gummi arabicum, Gelatine, Serum) zu dem Gemisch verhindert [Oliver und Douglas¹⁾ 2) 3), Oliver, Yamada und Kolos, Kritschewsky²⁾]. Da diese hemmende Wirkung der Kolloidlösungen ihrer Goldzahl parallel geht, ist anzunehmen, daß sie als Schutzkolloid wirken und derart einerseits die Aufnahme des Salvarsans durch die Erythrocyten, andererseits ein Zusammenwirken des Arsenobenzols mit den in der Lösung enthaltenen Elektrolyten verhindern (Oliver und Yamada³⁾).

Nach den Kaninchenversuchen von Oliver und Yamada¹⁾ 2) 3) 4) verhindern bei intravenöser Injektion erträglicher Salvarsandosens die Kolloide des Blutplasmas die endovasale Erythrocytenagglutination. Nach Einspritzung toxischer Arsenobenzolmengen reichen aber, wie die Autoren annehmen, die Plasmaproteine zur Entgiftung (Verankerung) des gesamten in die Blutbahn eingeführten Salvarsans nicht aus; das von den Plasmakolloiden nicht gebundene Salvarsan wird von den Erythrocyten aufgenommen und führt zur Verklumpung der Blutkörperchen und dadurch zur akut tödlichen Lungenembolie [vgl. auch die histologischen Untersuchungen von Kolmer und Lucke¹⁾ 2) 5)]. Wird jedoch den Kaninchen eine für diese Tierart stark toxische Salvarsandose (0·4 g pro Kilogramm als Dinatriumsalz in 2%iger Lösung) in einer 3%igen Gelatine-lösung einmal oder auch wiederholt intravenös injiziert, so bleibt nach Oliver und Yamada²⁾ 3) 4) (siehe auch Oliver, Yamada und Kolos) jede akute toxische Wirkung aus; die Tiere sterben erst später an der Vergiftung. Aber auch diese „chemische“ Toxizität des Salvarsans wird durch das in der Lösung enthaltene „Schutzkolloid“ wesentlich herabgesetzt, ohne daß dabei die therapeutische Wirksamkeit des Arsenobenzols eine Verminderung erfährt. Während nämlich bei den Toxizitätsprüfungen von Oliver und Yamada²⁾ 3) 4) 0·09 g Altsalvarsan pro Kilogramm Körpergewicht in alkalischer Lösung die erträgliche Grenzdosis darstellten, wurden von der gelatinehaltigen Verdünnung bis zu 0·14 g pro Kilogramm von den behandelten Kaninchen glatt ertragen.

Altsalvarsan wirkt sowohl in saurer wie auch alkalischer (Mono- und Dinatriumsalz) Lösung hämolytisch, während Neosalvarsanlösungen diese Eigenschaft überhaupt nicht oder nur in geringerem Grade aufweisen. [Trijb, Darier und Cottenot, Mühsam, Dorn, Corridi²⁾, Lévy-Bing, Duroeux und Dogny, Dalimier¹⁾, Weill und Guénot, Langevin, Brûlé und Pierre-Marie, Schamberg, Kolmer, Raiziss und Weiss, Kolmer und Yagle, J. L. Kritschewsky¹⁾ 2), Weiss und Corson²⁾, Assmann, Grabfield, Luquet²⁾, Oliver und Douglas¹⁾ 2)]. Bardachzi und Klausner

[siehe auch *Klausner*³⁾], *Micheli* und *Quarelli*, *Gastaldi*, *Dorn* und andere Autoren bringen die im Anschluß an Salvarsaninjektionen in manchen Fällen auftretende vorübergehende Verminderung der roten Blutkörperchen mit dem häufig zu beobachtenden Auftreten von Urobilin und Urobilinogen im Harn [siehe auch *Ullmann*⁶⁾, *Schoenborn*, *Kirch* und *Freundlich*], sowie mit der Entstehung des sogenannten Salvarsanikterus in Zusammenhang (siehe auch *Lepehne*). *Weiss* und *Corson*¹⁾²⁾ nehmen an, daß die von ihnen sowie *Anderson* innerhalb der ersten drei Stunden nach intravenösen Salvarsaninjektionen regelmäßig festgestellte Steigerung des Reststickstoffgehaltes im Blute (um 2 bis 5 mg pro 100 cm³) in erster Linie auf einer teilweisen Zerstörung der Erythrocyten beruht.

Nach *Kolmer* und *Yagle* beruht die Intensität dieser im Reagensglasversuche durch Zusatz von Salvarsanlösungen zu Erythrocytenaufschwemmungen nachweisbaren Auflösung der roten Blutkörperchen zum Teil auf der mangelnden Isotonie der verwendeten Lösung [siehe auch *Marschalkó*¹⁾²⁾], zum Teil auf deren Säuregrad bzw. Alkaligehalt (siehe auch *Darier* und *Cottenot*), zum Teil aber auch auf hämolytischen Eigenschaften des Altsalvarsans selbst. Dadurch, daß das Salvarsan in nicht konzentrierter und nicht zu stark alkalischer und durch Salzzusatz isotonisch gemachter Lösung [z. B. 2%ige Lösung des Dinatriumsalzes + 1·36%ige Kochsalzlösung aa (Endverdünnung des Kochsalzes also 0·68%)] langsam injiziert wird, läßt sich dementsprechend die hämolytische Wirkung des Salvarsans nach *Kolmer* und *Yagle* wesentlich vermindern, jedoch nicht vollkommen unterdrücken. Nach *J. L. Kritschewsky*²⁾ kann jedoch die hämolytische Salvarsanwirkung durch Serumzusatz zu der Lösung aufgehoben werden. Die roten Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten zeigen, wie *Kritschewsky*²⁾ feststellte, eine verschiedene Empfindlichkeit gegenüber dieser Salvarsanwirkung; am leichtesten werden Menschen- und Pferdeerythrocyten aufgelöst, während die roten Blutkörperchen des Hammels und Huhnes nur bei verhältnismäßig starken Salvarsankonzentrationen eine Schädigung erfahren. Der Mechanismus der hämolytischen Wirkung des Salvarsans ist nach den Untersuchungen von *Oliver* und *Douglas*¹⁾ ein wesentlich anderer, als derjenige der Blutkörperchenagglutination. Während nämlich die agglutinierende Wirkung des Salvarsans durch das mit einer Ausflockung verbundene Stehen der Lösungen an der Luft immer mehr abnimmt, erleidet die hämolysierende Wirksamkeit der Salvarsanverdünnungen dadurch keine Verminderung; die durch Absitzenlassen des Präcipitates gewonnene flockenfreie Flüssigkeit besitzt noch starke hämolytische, aber keine agglutinierenden Eigenschaften. Die hämolytische Wirksamkeit alkalisierter Salvarsanlösungen (Dinatriumsalz) nimmt wie *Grabfield* feststellte, durch Stehen an der Luft, durch Schütteln oder durch Erwärmen auf 55° ab; das sich hierbei bildende *Para ox y me t a a m i n o p h e n y l a r s i n o x y d* wirkt nicht hämolytisch. Im Gegensatz hierzu erfährt durch Erwärmen einer Dichlorhydratlösung, der sodann die entsprechende Alkalimenge zugesetzt wird, die blutkörperchenauflösende Eigenschaft keine Einbuße. Interessanterweise wirken nur die mit Amidogruppen substituierten Arsenobenzolderivate hämolytisch, und zwar um so stärker, je mehr derartige Gruppierungen im Molekül enthalten sind (*Grabfield*). Die Glucoseverbindungen des Dioxydiamidoarsenobenzols besitzen nur geringe hämolytische Eigenschaften [*Luquet*²⁾].

Nach den Untersuchungsergebnissen von *Hedén* bleibt die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im Verlauf einer

Salvarsankur im allgemeinen unverändert, während sie bei energischer Quecksilberbehandlung zunimmt. Die Körpergewichtszunahme (siehe S. 151) geht einer verminderten Senkungsgeschwindigkeit voran, während die zur Zeit einer Quecksilberbehandlung eingetretene Gewichtsabnahme nach diesem Autor von einer Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit gefolgt ist.

Wie *Fleig*⁶⁾, *Roth*⁵⁾, *Flandin* und *Tsanck*^{1) 2) 4)} [siehe auch *Flandin*, *Tsanck* und *Roberti*^{1) 2)}, *Tsanck*¹⁾, *Launoy*], *Felke*¹⁾, *Trost*, *Sézary*, *Panisset* und *Verge*¹⁾ 2), *Maie*, *Leder*, *Oliver*, *Helmanowa*, *Gonin*²⁾, sowie *Anwyl-Davies* und *Mellanby* feststellten, setzen die Arsenobenzolverbindungen, und zwar vor allem das Neosalvarsan, die Gerinnbarkeit des Blutes entsprechend der verwendeten Menge für kürzere oder längere Zeit mehr oder weniger stark herab*). Nach den Untersuchungen von *Felke*¹⁾, *Leder* sowie *Trost* ist diese gerinnungshemmende Wirkung auch beim Sulfoxylsalvarsan, Neosilbersalvarsan, Salvarsannatrium und beim Silbersalvarsan sehr deutlich, beim Altsalvarsan dagegen weniger stark ausgesprochen. Bemerkenswerterweise besitzen jedoch die Zuckersalvarsane, z. B. das englische Stabilarsan, diese koagulationshindernde Wirkung nicht (*Anwyl-Davies* und *Mellanby*). Während *Flandin* und *Tsanck*²⁾ in einem solchen Salvarsanblut ebenso wie in Citratblut die *Brounsche* Molekularbewegung der Globulinteilchen unbeeinflusst fanden und dementsprechend die gerinnungsverhindernde Wirkung des Salvarsans nicht mit der globulinfällenden und dadurch koagulationshemmenden Wirkung des Peptons in Analogie setzen, nehmen *Felke*¹⁾ sowie *Oliver* [siehe auch *Oliver* und *Douglas*²⁾] an, daß das Salvarsan mit den Plasmaglobulinen, einschließlich des Fibrinogens, eine feste Verbindung eingeht und dadurch das Zustandekommen der Blutgerinnung unmöglich macht. In gleicher Weise glauben *Oliver* sowie *Anwyl-Davies* und *Mellanby* auch, daß die entgiftende Wirkung des Gelatine- und Zuckerzusatzes zu Salvarsanlösungen darauf beruht, daß die mit den Globulinen in Reaktion tretenden Gruppierungen des Salvarsanmoleküls, nämlich die NH_2 -Radikale durch Gelatine bzw. Zucker abgesättigt werden. Nach *Leder* kommt als ursächliches Moment für die gerinnungshemmende Wirkung der Arsenobenzole auch eine Schädigung der Blutplättchen in Betracht, womit die Angabe von *Helmanowa*, daß die Arsenobenzolderivate auf das Cytocym hemmend wirken, in Übereinstimmung stehen würde. Demgegenüber konnten jedoch sowohl *Oliver* und *Douglas*²⁾, als auch *Anwyl-Davies* und *Mellanby* experimentell feststellen, daß das Salvarsan weder auf das Fibrinferment, noch auf seine Bildung und seine Vorstufen irgendwelchen schädlichen Einfluß ausübt.

*) *Flandin*, *Tsanek* und *Roberti*²⁾ empfehlen zur Vermeidung der Salvarsanzwischenfälle eine als „Exohämophylaxie“ bezeichnete Modifikation der intravenösen Salvarsanbehandlung: Aspiration von Venenblut in die mit der Salvarsanlösung gefüllte Spritze, Durchmischen (10 Minuten lang), dadurch „Desensibilisierung“ des Blutes (vg. auch *Gonin*²⁾).

*Felke*¹⁾ bringt dieses Verhalten des Salvarsans bzw. Neosalvarsans gegenüber den Globulinen auf Grund seiner Versuche in vitro mit der schon von früheren Autoren beobachteten Beeinflussung der Komplementbindungsreaktionen in ursächlichen Zusammenhang. Wie nämlich *Schwartz* und *Flemming*¹⁾ als erste nachweisen konnten, führt *Altsalvarsan* (ebenso auch *Arsenophenylglycin*), wenn es bei der Komplementbindungsmethode dem Reaktionsgemisch in Dosen von 1:100 bis 1:1000 zugesetzt wird, sowohl bei positiven wie bei negativen Seren zur kompletten Hemmung der Hämolyse. Da einerseits der Sensibilisierungsvorgang nach den Versuchen von *Weisbach* durch eine Salvarsankonzentration 1:10.000 beschleunigt, nach den Befunden von *Felke* durch Neosalvarsan selbst in einer Verdünnung 1:1000 nicht gehemmt wird, da andererseits durch einstündiges Digerieren des Meerschweinchenserums mit Neosalvarsan oder Salvarsannatrium noch in der Dose 1:1600 (mit Silbersalvarsan nur 1:800) die Komplementfunktion vollkommen unterdrückt wird [*J. L. Kritschewsky*¹⁾, *Felke*¹⁾]; vgl. auch *H. Mayer* sowie *Maie*], nimmt *Felke* unter Berücksichtigung der von ihm beim Studium der gerinnungshemmenden Wirkung des Salvarsans erhaltenen Befunde an, daß die Hemmung der Hämolyse durch zugesetztes Salvarsan auf einer Alteration des Globulins des Meerschweinchenserums, d. h. auf einer Veränderung des Komplementmittelstückes beruht. Weiterhin soll es aber, wie *Strickler*, *Munson* und *Sidlick* [siehe auch *Strickler*] sowie *Felke*¹⁾ angeben, gelegentlich vorkommen, daß im Anschluß an eine Salvarsaninjektion entnommene Blutproben von seronegativen syphilitischen oder nichtsyphilitischen Patienten offenbar lediglich infolge des Arsenobenzolgehaltes positiv reagieren. Derartige Sera enthalten nach *Felke* wohl infolge der durch das Salvarsan bewirkten Globulinveränderungen zahllose, in der Hauptsache aus Fibrin bestehende Flocken, denen er eine komplementadsorbierende Wirkung, wie sie nach *H. Sachs* u. a. auch anderen indifferenten Stoffen (Nulin, Bakterien) zukommt, vindiziert.

*Kolmer*⁴⁾ sowie *Kilduffe*, die bei Kaninchen mit negativer Serumreaktion durch längerwährende Salvarsan- und auch Quecksilberanwendung ein positives Verhalten des Blutes zu erzielen versuchten, hatten indessen durchweg negative Resultate; ebenso konnten *Boas* und *Kissmeyer* bei sicheren Nichtsyphilitikern (Hautkranken) während und nach einer Salvarsankur in keinem Fall das Auftreten einer positiven Serumreaktion beobachten. Umgekehrt haben aber verschiedene Autoren berichtet, daß es ihnen gelungen sei, die bei normalen Kaninchen vorkommende positive *Wassermann-Neisser-Brucksche* Komplementbindungsreaktion durch antisiphilitische Behandlung vorübergehend zum Verschwinden gebracht zu haben. So berichten *Schwartz* und *Flemming*²⁾ sowie *Emanuel*^{1) 2)} über eine derartige Umwandlung nach Salvarsaninjektionen, *Epstein* und *Pribram* sowie neuerdings *v. Wassermann* nach Quecksilberverleibung. Diese Angaben konnten indessen durch *Sh. Dohi*²⁾, *Kolmer*⁴⁾ sowie *Kilduffe* nicht bestätigt werden. Wenn derartige Versuche nicht an sehr großen Versuchsreihen und mit dauernder Kontrolle des serologischen Verhaltens des Kaninchenblutes durchgeführt werden, so beweisen sie deshalb nichts, weil die bei normalen Kaninchen vorkommende positive Reaktion nicht selten plötzlich, ohne daß eine Ursache hierfür gefunden werden kann, negativ wird, um dann zeitweise wieder positiv zu werden. Umgekehrt weisen die häufigen Untersuchungen meistens negativ reagierender Kaninchen zuweilen eine vorübergehende positive Serumreaktion auf (*Kolle*).

Die experimentellen Feststellungen von *Oliver* und *Yamada*^{2) 3)} stehen in einer gewissen Übereinstimmung mit den früheren Versuchsergebnissen

von *v. Schubert*, *Spiethoff*^{3) 4) 5)}, *Roick* sowie *Wiesenack*^{1) 2)}, welche klinisch und experimentell nachweisen konnten, daß im arteigenen Serum gelöstes Salvarsan eine etwas geringere Giftigkeit im Vergleich mit den mittels destillierten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Salvarsanlösungen aufweist. Nach den Kaninchenversuchen von *Spiethoff*^{4) 5)}, *Roick* sowie *Wiesenack*²⁾ vertrugen die Tiere bis 0.2 g Alt- bzw. 0.3 g Neosalvarsan bzw. 0.3 g und mehr Salvarsannatrium pro Kilogramm Körpergewicht, ohne die geringsten akuten Vergiftungserscheinungen aufzuweisen. Im Gegensatz zu *Oliver* und *Yamada*^{2) 3) 4)} (siehe auch *Oliver*, *Yamada* und *Kolos*, *Oliver*, *Douglas* und *Kolos*) konnte indessen *Wiesenack*²⁾ durch Verwendung von anderen kolloidalen Lösungen (Natrium nucleicum oder Gelatine) keine Herabsetzung der Toxizität des Salvarsans erreichen, weshalb er die entgiftende Wirkung des Serumzusatzes in einer Ausschaltung osmotischer Störungen der Körperzellen und nicht, wie *Oliver* und *Yamada*^{1) 2) 3)}, die zudem mit Gelatine bessere Resultate als mit Serum erzielten, in einer Schutzkolloidwirkung erblickt. Es erscheint, worauf *Jacobsohn* und *Sklarz*¹⁾ hinweisen, indessen nicht ausgeschlossen, daß die negativen Resultate, welche *Wiesenack*²⁾ mit künstlichen Kolloidlösungen erhielt, auf einer ungeeigneten Konzentration dieser Lösungen beruhten. Dagegen konnte *Freud* durch Versuche an Hunden zeigen, daß sich durch Auflösen des Neosalvarsans in einer 5- bis 10%igen Lösung von Gummi arabicum (eventuell unter Zusatz von 5% Alypinum nitricum) die nach intramuskulären Einspritzungen sonst auftretende Infiltratbildung an der Injektionsstelle vermeiden läßt.

Die Angabe von *E. Richter*, daß bei Syphilitikern, welche in Serum gelöstes Salvarsan injiziert erhielten, trotz der besseren Verträglichkeit viel häufiger Ikterus auftrat, als bei den mit wässerigen Salvarsanlösungen behandelten Patienten, steht in keinem Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchsergebnissen von *Oliver* und *Yamada*^{2) 3) 4)} und stimmt mit den Befunden von *Kötter* und *Bergmann* (vgl. auch *Treupel*), die eine Herabsetzung und Verlangsamung der Arsenausscheidung bei Verwendung von Salvarsanserumgemischen feststellten, überein. Während, wie erwähnt, nach Injektion wässriger Salvarsanlösungen ein großer Teil des einverleibten Arsenobenzols schon innerhalb der ersten Stunden wieder ausgeschieden wird, der Rest dagegen durch Dispersitätsverringern eine Steigerung seines Kolloidcharakters erfährt und besonders in der Leber deponiert wird, ist hier bei der Einspritzung von Salvarsanserumlösungen infolge der geringeren Diffusionsfähigkeit die in den Organen zur Ablagerung kommende Arsenobenzolmenge wesentlich größer (*Bergmann*). In diesem Sinne sprechen auch die Angaben von *Stühmer*³⁾, *Marinesco* sowie *Marinesco* und *Minea*²⁾, die eine gesteigerte therapeutische Wirkung des im Serum gelösten Salvarsans experimentell und klinisch feststellen konnten*).

*) In diesem Zusammenhang dürfte die neuerdings von verschiedenen Autoren erhobene Feststellung, daß außer den Arsenobenzolderivaten auch andere Chemotherapeutica infolge einer Bindung an gewisse Eiweißstoffe der Körpersäfte und

Auf Grund klinischer Erfahrung und theoretischer Überlegung nimmt *Foulerton*^{1) 2) 3)} an, daß im Blute kreisendes Salvarsan ebenso wie auch Antimon oder Quecksilber nach Art gewisser, den Fettstoffwechselstörend beeinflussender chemischer Substanzen von dem zirkulierenden Nahrungsfett physikalisch aufgenommen, absorbiert und dann mit diesem in Leber und Niere deponiert wird. Den Beweis für diese Vermutung erblickt er einmal in der Tatsache, daß das Salvarsan hauptsächlich in Leber, Nebennieren, Knochenmark, Milz und Nieren, also sehr lipoidreichen Organen abgelagert wird, sodann in der auch von anderen Autoren [*Dale*^{1) 2)}, *Harrison*, *Willcox*¹⁾] hervorgehobenen Übereinstimmung der pathologisch-anatomischen Befunde bei den gewerblichen chronischen Chloroform-, Äther- und Trinitrotoluolvergiftungen mit den nach therapeutischen Salvarsangaben gelegentlich, besonders in der Leber, auftretenden Veränderungen.

Was das weitere Schicksal des in relativ erheblich dispersem Zustand im Blute kreisenden Arsenobenzols anlangt, so ist es eine experimentell hinreichend begründete Tatsache, daß intravenös injizierte feinste Suspensionen indifferenter Substanzen, zu denen wir in diesem Falle auch derartige im Blute und in den Geweben entstehende Salvarsankomplexverbindungen rechnen dürfen, primär von einer ganz bestimmten mesenchymatischen Zellkategorie, den sogenannten *Metschnikoffschen* Makrophagen oder wie *Aschoff* sie bezeichnet hat, den *Histiocyten* (sogenanntes reticuloendotheliales System) aufgenommen und gespeichert werden [Literatur siehe bei *Schlossberger*⁴⁾, vgl. auch *Rehder* und *Beckmann*]. Da aber diese, durch eine hohe chemotaktische Sensibilität ausgezeichneten Histiocyten, die nach *Kiyono* teils aus dem Blute, teils aus dem Gewebe präexistierender Zellen, unter anderen den *Plasmocyten* des Bindegewebes, den *Reticuloendothelien* der Milz, der *Lymphdrüsen* und des *Knochenmarkes* und vor allem den *Kupfferschen Sternzellen* der Leber stammen, die Fähigkeit besitzen, im ganzen Körper zu wandern und sich besonders an Orten anzusiedeln, wo pathologische Vorgänge stattfinden, ist es verständlich, daß intravenös injiziertes oder durch Resorptionsvorgänge, z. B. aus intramuskulären Depots, in die Blutbahn übertretendes Salvarsan, soweit es nicht durch die Ausscheidungsorgane aus dem Körper entfernt wird, einerseits in gewissen inneren Organen, vor allem der Leber, andererseits aber auch in entzündlich veränderten Gewebepartien, z. B. syphilitischen Schankern [*Igersheimer*⁵⁾, *Ullmann*⁴⁾, „Syphilomotropie“ *Ehrlichs*^{23) 24)}] in erheblichem Maße abgelagert wird und dort zur Wirkung gelangt.

Daß das Salvarsan, soweit es nicht unmittelbar nach der Injektion in offenbar nur wenig oder gar nicht veränderter Form wieder ausgeschieden

-gewebe im Organismus zurückgehalten werden, ein gewisses Interesse beanspruchen. *Mayer*, *Zeiss*, *Giems*a und *Halberkann* konnten diesen Verankerungsmechanismus für das Trypanosomenheilmittel „*Bayer 205*“ und *Sei*²⁾ für Bismutyltartarate experimentell beweisen. Bemerkenswert ist ferner die Beobachtung von *Stappuhn* und *Brychonenko*, daß „*Bayer 205*“ die Gerinnbarkeit des Blutes ebenso wie Salvarsan durch Verbindung mit dem Fibrinogen (vgl. *Felke*¹⁾), *Oliver* und seine Mitarbeiter, *Anwyl-Davies* und *Mellanby*) aufhebt.

wird, tatsächlich in die Histiocyten gelangt, beweisen z. B. die Versuche von *Jacobsohn* und *Sklarz*²⁾, die bei salvarsaninjizierten normalen Kaninchen eine Sternzellenverfettung der Leber feststellen konnten [siehe auch *Hooper*, *Kolls* und *Wright*, *Voegtlin* und *Thompson*, *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 3) 4) 5)}, *Ullmann*⁹⁾]. Vor allem spricht dafür aber die Tatsache, daß bei gesunden Tieren intravenös in gutverträglicher Menge injiziertes Salvarsan nur in solchen Organen (besonders Leber, Milz, Knochenmark), in denen normalerweise Histiocyten in großer Menge vorhanden sind, chemisch (durch Arsen-nachweis) festzustellen ist, ohne daß es zu Organschädigungen kommt, daß es dagegen im Gegensatz zum Atoxyl (*Voegtlin* und *Thompson*) oder zu anorganischen Arsenverbindungen [siehe *Ullmann*^{2) 3)}] in histiocytenfreiem Gewebe, vor allem in der gesunden Nervensubstanz so gut wie vollständig fehlt [vgl. die Untersuchungen von *Ullmann*^{2) 3) 6)}, *Bornstein*, *Valenti*, *Mouneyrat*^{2) 3)}, *Burnascheff*, *K. Beck*, *Riebes*, *H. Ritter*, *Morel* und *Mouriquand*¹⁾, *Morel*, *Mouriquand* und *Policard*^{1) 2)}, *Doinikow*, *Stühmer*²⁾, *Mc Intosh* und *Fildes*^{2) 3)}, *Barbat*^{1) 2)}, *Bergmann*, *Myers*¹⁾, *Willcox*¹⁾, *Foulerton*³⁾, *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 3) 4) 5)}, *Milian*⁵⁾, *Kohn-Abrest*, *Sicard* und *Paraf*, *Kalberlah*¹⁾, *Jacobsohn* und *Sklarz*²⁾, *Clausen* und *Jeans*, *Voegtlin*, *Smith*, *Dyer* und *Thompson*, *Rudolf* und *Bulmer*, *Neame* und *Bury*, *Bruhns* und *Dittrich*]. Dasselbe gilt auch für die Metallsalvarsane; wenigstens gelang es *B. Fischer* [zitiert nach *Kolle*⁵⁾ und *Schlossberger*²⁾] bei Kaninchen, welche mit Silbersalvarsan wiederholt vorbehandelt worden waren, Silber nur in den histiocytenhaltigen Organen, vor allem in der Leber (d. h. in den *Kupfferschen* Sternzellen) nachzuweisen. Insbesondere konnte *B. Fischer* im Gegensatz zu *Lochte*, der über angebliche Fälle von Argyrie nach Silbersalvarsaninjektionen berichtete*), in der Haut der von ihm untersuchten Tiere keine Spur einer Silberablagerung feststellen [*Schlossberger*²⁾, *Myers*⁶⁾, *Tobler*, *Koller-Aeby*]. Ein Übertritt des Silbersalvarsans in das gesunde Zentralnervensystem findet bei Anwendung gut erträglicher Dosen nach den Untersuchungen von *Voegtlin*, *Smith*, *Dyer* und *Thompson* ebensowenig statt, wie beim Alt- oder beim Neosalvarsan, dagegen ist bei syphilitischen Erkrankungen der nervösen Zentralorgane auch hier vielfach Arsen im Liquor nachzuweisen (*Cornwall* und *Myers*).

Was speziell die Speicherung der Arsenobenzolderivate in krankhaft veränderten Organen oder Gewebebezirken anlangt, so wurde festgestellt, daß beim tuberkulösen Menschen oder Tier intravenös eingespritztes Salvarsan, ebenso wie andere chemische Substanzen der verschiedensten Art, in den zum größten Teil aus Histiocyten hervorgegangenen Epitheloidzellen der Tuberkel eine erhebliche Anreicherung erfährt [*Arkin* und *Corper* u. a.; Literatur bei *Schlossberger*⁴⁾]. Mit dem gleichen Recht wird man dann aber auch in dem schon von *Ehrlich*^{23) 24)} sowie von *Igersheimer*⁵⁾ und *Ullmann*⁴⁾ hervorgehobenen gesteigerten

*) Neuerdings haben außerdem *Porcelli* sowie *Kogoj* fragliche Fälle von Argyrie nach Silbersalvarsanbehandlung mitgeteilt.

Arsengehalt syphilitischer Krankheitsprodukte nach Salvarsaninjektionen sowie in dem bei einem gewissen Prozentsatz salvarsanbehandelter Paralytiker positiven Arsennachweis im Gehirn und auch in der Cerebrospinalflüssigkeit [Hall, Hall, Callender und Holmblad, Tinel und Leroide, Barbat¹⁾), Mc Intosh und Fildes³⁾, Mehrrens und Mc Arthur¹⁾), Weichbrodt (daselbst weitere Literatur), Clausen und Jeans, Cornwall und Myers u. a.] weniger den Ausdruck spezifischer Affinitäten chemischer Art, sondern einen durch eine bestimmte Zellkategorie bedingten Speichervorgang zu erblicken haben.

Zu erwähnen wäre noch, daß man zur intensiven Behandlung der Lues des Zentralnervensystems schon mehrfach durch gewisse, die Permeabilität der Zellmembranen vorübergehend erhöhende Eingriffe chemischer oder physikalischer Art eine Änderung der Salvarsanverteilung im Organismus und derart eine Steigerung der Arsenobenzolkonzentration in den erkrankten Bezirken zu erreichen versuchte*). So gibt z. B. Kalberlak¹⁾ an, daß er im Kaninchenversuch nach intravenöser Injektion von Salvarsan in Kombination mit sogenannten neurotrophen Farbstoffen, vor allem Bismarckbraun und Chrysoidin, im Gehirn der behandelten Tiere Arsen in erheblicher Menge nachweisen konnte. Weiterhin konnten Schaller und Mehrrens, Craig und Chaney sowie neuerdings Hoefer dadurch, daß sie nach intravenösen Salvarsaninjektionen im Moment der höchsten Arsenobenzolkonzentration im Blute eine ausgiebige Liquorentziehung vermittelst Lumbalpunktion vornahmen, einen gesteigerten Liquorstrom und dadurch ein vermehrtes Durchtreten von Salvarsan in die Spinalflüssigkeit erzielen. Ein ähnliches Verfahren („spinale Drainage“) wurde von Corbus, O'Conor, Lincoln und Gardner angegeben, die dadurch, daß sie den Patienten zunächst 100 cm³ 15%ige Kochsalzlösung und nach Verlauf von sechs Stunden 0.9 g Neosalvarsan injizierten, sodann nach weiteren ein bis zwei Stunden eine Lumbalpunktion vornahmen, künstlich einen starken Diffusionsstrom aus dem Blutkreislauf durch den Plexus chorioideus zum Lumbalkanal hin und dadurch einen Übertritt des Arsenobenzols in den Liquor zu erreichen versuchten (siehe auch Fordyce, Rosen und Myers⁷⁾). Diese auf theoretischen Vorstellungen beruhenden Versuche haben aber bei den Spirochäteninfektionen des Zentralnervensystems, namentlich bei Paralyse und Tabes, bisher nicht mehr therapeutische Erfolge gezeitigt, als sie auch mit Salvarsan, nach der gewöhnlichen Methode verabreicht, erzielt werden. Es geht hieraus hervor, daß sich mit diesen Hypothesen die maßgebende Wirkung des Salvarsans bei diesen Affektionen nicht erklären läßt.

Auf Grund der klinischen und tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse zahlreicher Autoren [Ph. Fischer und Hoppe²⁾, B. Fischer¹⁾, Martius, Scholtz, Salzberger und Beck, Scholtz und Salzberger, R. Richter, Greven, Tomaszewski⁵⁾, Garcin, W. Fischer und F. Zernick, Mucha, Stümpke und Siegfried, Bornstein, Spillmann und Simon, Aladow, Frenkel-Heiden und Navassart¹⁾), Heuser, Buschke, Trøj, Ullmann und Haudeck, Ullmann²⁾), Ritter, Merkuriew, Valenti, Selenew, Möller, Mouneyrat²⁾), Rouvière, Zimmern, Uselli, Swift²⁾, Lüthlen, Fleig⁶⁾, Kyrle²⁾, Kötten, Irokawa,

*) Nach den experimentellen Ergebnissen von Weyl²⁾ findet nach intraarterieller Applikation (Carotis) des Neosalvarsans und besonders des Silbersalvarsans eine stärkere Anreicherung dieser Präparate im Tiergehirn statt als nach intravenöser Zufuhr.

Stühmer, W. J. Young, Tamura, Sieburg, Willcox und Webster, Webster, Willcox¹⁾, Lockemann²⁾, Strzyzowski²⁾, M. Maije, Mc Nally, Bergmann, Kolmer und Lucke^{1) 2) 3) 4) 5)}, Engleson¹⁾, Ramberg, G. Herxheimer^{1) 2)}, Herxheimer und Gerlach, C. Fraenkel und W. Ulrich, Kohn-Abrest, Sicard und Paraf, Mathieu^{1) 2) 3)}, Weiss und Raiziss, Underhill und Davis, Voegtlin und Thompson, Voegtlin und Miller²⁾, Clausen und Jeans, Wechselmann, Lockemann und Ulrich, Fordyce, Rosen und Myers⁴⁾ bis ⁸⁾ u. a.], welche Arsen in den Organen, im Blute und in den Excreten salvarsanbehandelter Individuen noch Wochen und Monate nach der Salvarsaneinverleibung nachweisen konnten, ist anzunehmen, daß die chemische Umwandlung des Arsenobenzols in den Histiocyten nur ganz allmählich erfolgt. Andererseits spricht jedoch die Tatsache, daß nach Applikation gut erträglicher Mengen Salvarsan unter normalen Bedingungen Vergiftungserscheinungen von seiten der Organe fehlen [Ullmann^{2) 3)}, Bergmann u. a.], dafür, daß die im Vergleich mit dem Salvarsan offenbar erheblich toxischeren Abbauprodukte, wie z. B. die anorganischen Arsenverbindungen sofort nach ihrer Bildung aus dem Körper entfernt werden.

Vom teleologischen Standpunkt aus bilden also die Histiocyten, welche die im Blute kreisenden körperfremden Substanzen, speziell auch das Salvarsan, in sich aufnehmen und speichern, ebenso wie die Gefäßendothelien, offenbar eine zum Schutze der parenchymatösen Organe bestimmte Einrichtung des tierischen Körpers. So lange das Gefäßsystem intakt ist und der reticulo-endotheliale Apparat sowie die Ausscheidungsorgane in normaler Weise funktionieren, ist dem in kolloidaler Form im Blute kreisenden Salvarsan der Weg zu den eigentlichen Organzellen versperrt, eine Schädigung des Parenchyms demzufolge ausgeschlossen. Nach dieser Betrachtungsweise wäre also der Umstand, daß der normalfunktionierende Organismus eine gewisse Salvarsanmenge anstandslos verträgt, darauf zu beziehen, daß der gesunde Körper über gewisse Abwehrvorrichtungen verfügt, welche eine Beeinträchtigung der lebenswichtigen Organe durch die zellschädigende Wirkung der Arsenobenzolderivate innerhalb gewisser Grenzen zu verhindern vermögen. Hierfür spricht z. B. die Tatsache, daß das Salvarsan bei intralumbaler Injektion, wobei also die Schutzvorrichtungen des Kreislaufes nicht in Funktion treten können, eine um mehr als das Hundertfache gesteigerte Toxizität aufweist [J. Camus^{1) 2)}, Berger²⁾, Ellis und Swift, Weygandt, Jacob und Kafka], ferner aber der Umstand, daß bei irgendwelchen Störungen des Schutzapparates organotrope Wirkungen des in einer für den gesunden Organismus gut erträglichen Menge injizierten Salvarsans bzw. seiner Abbauprodukte festzustellen sind [Frenkel-Heiden und Navassart¹⁾, Andreev²⁾, Ricker und Knappe, Luithlen, Mucha und Ketron, Doinikow, Tinel und Leroide, Ullmann⁶⁾ u. a.]. Sobald es nämlich z. B. durch interkurrierende entzündliche Prozesse der verschiedensten Art, überhaupt durch pathologische, insbesondere fiebererzeugende Vorgänge jeglicher Ätiologie [Doinikow, Andreev^{1) 2)}, Alwens, Burnham, Lier, B. Fischer³⁾, Potter, Rehder und Beckmann, Hoppe-Seyler, Schwerdtfeger und Tinker, Elliot, Guy, Stokes²⁾, Stokes, Ruedemann und Lemon u. a.; vgl. auch „anorganischer“ und „organischer Wasserfehler“], unter anderem auch durch die Verabreichung zu hoher Salvarsanmengen zu einer lokalen oder allgemeinen

Schädigung und damit zu einer mehr oder weniger vollständigen Aufhebung der Impermeabilität der Gefäßendothelien kommt oder sobald durch häufig wiederholte erhebliche Salvarsandososen infolge Kumulation [*Ehrlich*^{16a}), *Ritter*, *Mouneyrat*²)³), *Selenev*, *Riebes*, *Zieler*²), *Duhot*⁶), *Weiss* und *Raiziss*, *Underhill* und *Davis*, *Jadassohn*] eine Überlastung des reticuloendothelialen Apparates erfolgt oder durch irgendwelche Funktionsstörungen der Excretionsorgane die Ausscheidungsvorgänge gehemmt sind [*Greven*, *Takashi* und *Miyabe*, *Garcin*, *Bongrand*¹), *Mouneyrat*³), *Andreew*²), *Wechselmann*³), *Loewy* und *Wechselmann*, *Morel* und *Mouriquand*²), *Schamberg*, *Kolmer*, *Raiziss* und *Weiss*, *Schamberg*³), *Foulerton*²), *Rappleye*, *Jadassohn* u. a.], ist offenbar ein Übertritt des Arsenobenzols oder seiner Abbauprodukte in das parenchymatöse Gewebe und derart eine Organschädigung möglich. Die Feststellung, daß die Arsenobenzolderivate im kranken Organismus in andersartiger Weise, als im gesunden Körper verteilt, daß sie vor allem von den erkrankten Partien in beträchtlicher Menge aus dem Blute aufgenommen und zurückgehalten werden, kann weiterhin als Anhaltspunkt zur Erklärung der Pathogenese und vor allem der Lokalisation der nach Salvarsanbehandlung gelegentlich beobachteten Organveränderungen, besonders der akuten Gehirnschwellung, der Leberschädigungen, der Dermatitiden [vgl. *Silberstein*⁴] und der seltenen, unter dem Bilde der aplastischen Anämie verlaufenden Störungen der blutbildenden Organe, speziell des Knochenmarkes (*Lévy-Franckel* u. a.) dienen.

Die hinsichtlich des Zustandekommens der sogenannten Salvarsanschädigungen bestehenden Meinungsverschiedenheiten der Autoren, welche auf Grund ihrer klinischen und experimentellen Befunde teils im Salvarsan selbst oder dessen nächsten Abbauprodukten, teils in der darin enthaltenen oder daraus sich abspaltenden Arsenkomponente [*F. Lesser*¹), *Foulerton*¹)²) u. a.] die ursächliche oder auslösende Noxe erblicken, finden durch die relativ lange Verweildauer des Salvarsans im Organismus eine gewisse Aufklärung. Während z. B. beim Atoxyl oder anderen gut diffusiblen aromatischen Arsenikalien, welche während ihres kurzen Aufenthaltes im Organismus im allgemeinen keine einschneidenden Molekülveränderungen erleiden und dementsprechend fast ausschließlich als aromatische Arsenverbindungen wieder ausgeschieden werden (siehe S. 55), der nach Injektion toxischer Dosen zu beobachtende Symptomenkomplex fast stets ein einheitliches, von der durch anorganische Arsenikalien verursachten Intoxikation scharf unterscheidbares Vergiftungsbild darbietet, liegt beim Salvarsan die Sache insofern anders, als hier ein gewisser Teil des injizierten Quantum während der langen Remanenz im Organismus eine tiefgreifende chemische Umwandlung erfährt, wobei außer aromatischen Zwischenprodukten auch anorganische Arsenverbindungen gebildet werden können, welche sich in pharmakodynamischer und toxischer Hinsicht sehr wesentlich von der Ausgangssubstanz unterscheiden. Es ist daher verständlich, daß im Gegensatz zu den kurz nach der Salvarsaneinverleibung gelegentlich auftretenden Schädigungen, welche als Wirkungen des

unveränderten Arsenobenzolmoleküls oder seiner nächsten Abbaustufen charakterisiert sind, besonders die längere Zeit nach wiederholter Salvarsanapplikation unter gewissen Umständen, vor allem bei Störungen der Ausscheidungsorgane, auftretenden toxischen Erscheinungen, wie z. B. die Dermatitis und Leberveränderungen, eine gewisse Ähnlichkeit oder Übereinstimmung mit der durch anorganisches Arsen hervorgerufenen Vergiftung aufweisen können. So selten diese Erscheinungen sind und offenbar deshalb gewisser disponierender Momente, die wir noch nicht kennen, bedürfen, ist gerade die Gesamtdosierung bei Kuren stets im Auge zu behalten. Auch die nach gut erträglichen Arsenobenzoldosen zu beobachtenden pharmakodynamischen Wirkungen sind zum Teil offensichtlich auf eine Beeinflussung des Organismus bzw. bestimmter Organe durch die Arsenkomponente selbst zu beziehen. Hierher gehört insbesondere die im Anschluß an Salvarsanbehandlungen häufig konstatierte Hebung des Allgemeinbefindens, welche vor allem in einer Vermehrung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes im Blute [*Bezaïs*, *Bardachzi* und *Klausner*, *Ehrlich*²³⁾ (daselbst Literatur; siehe auch *A. Schmitt*), *Sicard* und *Bloch*, *Thévenot* und *Brissaud*, *Bilbaut*, *Luquet*²⁾ u. a.] sowie in einer Erhöhung des Körpergewichtes [*Heuck* und *Jaffé*, *Jacquet*¹⁾], *Jacquet* und *Debat*, *Bergerhoff*, *Wechselmann*⁴⁾, *Almkvist*²⁾ ³⁾, *Panisset* und *Verge*²⁾, *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*, *Hedén* u. v. a.] zum Ausdruck kommt (vgl. *Bornstein* und *Prost*).

B. Die toxikologischen Wirkungen der Salvarsanpräparate im Organismus von Menschen und Tieren.

Während bei subcutaner und intramuskulärer Einverleibung erträglicher Mengen des Salvarsans, abgesehen von den lokalen Schädigungen, welche in Form der durch die gewebsreizenden und entzündungserregenden Eigenschaften des Mittels bedingten Infiltrate, Abscesse und Nekrosen am Orte der Injektion beobachtet werden, wohl infolge des verhältnismäßig langsamen Übertrittes des Arsenobenzols in die Blutbahn Nebenwirkungen akuter Art im allgemeinen fehlen [siehe dagegen *Milian*⁸⁾, *Petges*], treten im Anschluß an die intravenöse Einführung der Arsenobenzolderivate nicht selten meist rasch vorübergehende, gelegentlich aber auch schwerere Störungen auf. Wenn auch dieser, nach intravenösen Salvarsaninjektionen mitunter zur Beobachtung kommende Symptomenkomplex selbst bei verschiedenen Individuen derselben Tierart vor allem beim Menschen keine absolute Gleichförmigkeit aufweist, vielmehr vielfach infolge einer auf individuelle Faktoren zu beziehenden stärkeren Beteiligung des einen oder anderen Organes wechselt, so hat sich doch, wie zu erwarten war, durch das experimentelle und klinische Studium ergeben, daß das Blut und die Kreislauforgane die primäre Angriffsstelle des Salvarsans und der von ihm sich ableitenden Verbindungen darstellen.

Wie vor allem *Alt*⁸⁾, *Nicolai*, *Hering*, *Gennerich*¹⁾, *J.* und *L. Camus*, *Sieskind*, *Hoke* und *Riehl*¹⁾ ²⁾, *Auer*²⁾, *Kionka*, *Ricker* und *Knape*, *Burzi*, *Ullmann*²⁾ ³⁾, *Mourneyrat*³⁾,

Crubalski, Luthien, Ahrens, Berger^{1,2}, Weygandt, Jacob und Katsch, Molnar^{3,4} (siehe auch Milian, Glanville und Pavesi, Jacobson, Jackson und Smith, Jackson und Raag, Wildt, Abrams und Brissaud, Weiss und Quesen⁵, Janssine und Pomarès⁶), Hanaké und Karsner^{7,8}, Dahl⁹, Oliver, Yamada und Kolos, Genin²) nachweisen konnten, bewirken schon gut ertragliche Mengen Salvarsan in alkalischer (Mono- oder Dinatriumsalz) oder besonders in saurer (Mono- oder Dithiohydrat-) Lösung nach intravenöser Einverleibung eine Erweiterung des Herzens, vor allem des rechten Ventrikels, eine Steigerung des Blutdruckes im Lungenkreislauf und eine mit einer Dilatation der Gefäße verbundene vorübergehende geringe Herabsetzung des Blutdruckes im Körperkreislauf. Bei Verwendung toxischer Dosen steigt der Blutdruck im Lungenkreislauf bis um 100%, gegenüber der Norm, während im Körperkreislauf eine entsprechende Abnahme des Druckes um 25 bis 50%, und noch mehr festzustellen ist. Nach Jackson und Raag tritt diese Steigerung des Blutdruckes in den Lungenarterien auch nach intraarterieller Injektion (Arteria femoralis) alkalischer Salvarsanlösungen, allerdings in geringerem Grade ein, dagegen fehlten diese Blutdruckstörungen ganz oder fast ganz, wenn das Mittel in die Pfortader injiziert wird, also vor seinem Übertritt in den Körperkreislauf zunächst die Leber passiert. Durch Auflösen des Salvarsans in 5%iger Gelatinelösung wird die blutdrucksenkende Wirkung des Salvarsans stark vermindert (Weiss, Yamada und Kolos).

Als Folge der Blutdrucksenkung im Körperkreislauf kommt es, wie die Autoren übereinstimmend angeben, zu einer Blutüberfüllung der inneren Organe, zur Blutstauung und Thrombenbildung, zu Blutaustritten in das Organewebe, und dadurch bei einer gewissen Intensität dieser Zirkulationsstörung zum akuten, unter Schockererscheinungen erfolgenden Exitus.

Was das Zustandekommen dieser Blutdrucksenkenden Wirkung des Salvarsans anlangt, so gehen die Ansichten der Autoren dagegen noch erheblich auseinander. Hübner und Köhl¹⁰, welche bei ihren variablen Versuchsreihen nach Abklemmen der Aorta ein erhebliches Ansteigen des durch Injektion toxischer Salvarsandosen sehr tief gesunkenen Blutdruckes feststellen konnten, vertreten den Standpunkt, daß eine direkte Schädigung des Herzens als Ursache nicht in Frage kommen kann. Vielmehr handelt es sich bei der Blutdruckverminderung nach ihrer Ansicht ausschließlich um eine Beeinträchtigung des Gefäßtonus (siehe auch Kriebitzsch, Ecker und Knepp, Crubalski, Ahrens, Hanaké und Karsner^{7,8}). In diesem Sinne spricht wohl auch die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit des Adrenalins, wenigstens bei einem Teil der sogenannten Salvarsanfälle (siehe unten). Da nach toxischen Salvarsandosen ein Erlöschen der reflektorischen und zentralen Erregbarkeit schon zu einer Zeit, zu welcher die periphere Splanchnikusreizung noch als wirksam erweisbar festzustellen war, ergab Hübner und Köhl¹⁰ weiterhin den Schluß, daß die Hauptkomponente bei der Salvarsanwirkung auf die Kreislauforgane in einer Beeinträchtigung des nervösen Zentralorgane (siehe auch Crubalski) weniger in einer peripher bedingten Schädigung zu suchen ist und vielmehr dementsprechend in diesen Erscheinungen ebenso wie Kriebitzsch, Kuchmann, Ahrens u. a. den Ausdruck einer reinen Arsenintoxikation (vgl. Fiedorow, Dönigsgesander vertreten Luckin auf Grund von Blutdruckbestimmungen und Herzschritzmessungen, welche er an Tieren, die trotz Salvarsan-

und solchen, die mit Natrium arsenicosum behandelt waren, vergleichend anstellte, und die recht erhebliche Unterschiede, zum Teil direkte Gegensätze zwischen der Wirkung der beiden Substanzen ergaben, den Standpunkt, daß das Salvarsan eine primäre Herzschiädigung bewirkt und daß erst sekundär der Blutdruck sinkt. *Ricker* und *Knape* sind endlich auf Grund ihrer Versuche der Meinung, daß den Salvarsanpräparaten bei lokaler und intravenöser Anwendung eine Wirkung auf die Gefäßnerven zukommt, die sich in Schwankungen der Weite der Strombahn und der Blutgeschwindigkeit, mithin auch des Blutdruckes äußert.

Die bei normalen Versuchstieren (Kaninchen, Mäuse, Hunde) nach intravenöser Injektion großer und sicher toxischer Salvarsanmengen zu beobachtenden schweren Vergiftungserscheinungen bieten, wie insbesondere *Marschalkó* und *Veszprémi*^{1) 2)}, *Luthlen*, *Mucha* und *Ketron* sowie *Dońnikow* [vgl. auch *Ullmann*^{2) 6) 8)}] feststellten, symptomatologisch (Bewußtlosigkeit, Krämpfe) und pathologisch-anatomisch (vor allem punktförmige Hämorrhagien im Gehirn, Hyperämie und Blutungen in den übrigen Organen) speziell hinsichtlich der Erscheinungen und Veränderungen von seiten des Zentralnervensystems ein ähnliches Bild, wie die beim Menschen in seltenen Fällen zu beobachtende Encephalitis hämorrhagica dar und sind offenbar als Folge einer primären Gefäßendothelschädigung durch das in toxischer Menge in den Kreislauf eingeführte Salvarsan zu deuten [vgl. auch *Milian*, *Girault* und *Duret*, *Milian*²⁾, *Berger*²⁾, *Weyandt*, *Jacob* und *Kafka*]. Damit stehen die Untersuchungen von *Voegtlin*, *Smith*, *Dyer* und *Thompson*, die beim Kaninchen einen Übertritt von Salvarsan, Neosalvarsan oder Silbersalvarsan in das Zentralnervensystem nur nach intravenöser Injektion großer, der tödlichen Menge naheliegender Dosen feststellen konnten, in gewissem Einklang.

Bei geringgradigeren, nicht akut tödlich wirkenden Kreislaufstörungen bilden sich zum Teil als Folge des Blutextravasates und der durch die Thrombose veränderten Blutversorgung Degenerationsvorgänge (fettige Degeneration, Nekrosen) in den inneren Organen, vor allem in Leber, Nieren, Nebennieren und Milz aus, die je nach dem Grade der Schädigung rascher oder langsamer sich zurückbilden oder aber den verzögerten Tod des betreffenden Individuums zur Folge haben können [siehe insbesondere *Ullmann*^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9)}, *Pearce* und *Brown*¹⁾, *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 3) 4) 5)}]. So konnten z. B. *Kochmann*, *Andreew*²⁾, *Schlasberg*, *Saccone*, *Alwens* sowie *Mucha* und *Ketron* (siehe auch *Ullmann*⁸⁾) bei gesunden Kaninchen nach intravenöser Einspritzung von nur 0.04 bis 0.05 g Salvarsan pro Kilogramm Körpergewicht einige Tage lang im Urin der Tiere Eiweiß und Zylinder als Folge einer gutartigen Nierenschädigung feststellen. Nach den ausgedehnten Untersuchungen von *Ullmann*⁸⁾ und anderen tritt ferner infolge der Beeinträchtigung der Leberfunktion Urobilin in erheblichen Mengen im Urin der mit gut erträglichen Salvarsanmengen behandelten Tiere auf.

Eine besondere Bedeutung für den Verlauf der nach Salvarsaninjektionen gelegentlich auftretenden Schockerscheinungen haben, wie insbesondere *Milian*^{1) 2) 3) 4) 6) 7) 10)}, *Emil Sergent*, *Hirano*, *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 5)} sowie *Foulerton*³⁾ hervorheben, offenbar die als Folge der Zirkulationsstörungen bedingten Veränderungen in den Nebennieren. Nach den histologischen Untersuchungen von *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 5)} handelt es sich hierbei hauptsächlich um eine Abnahme der Lipide und der chromaffinen Substanz. Für die ursächliche Bedeutung dieser Nebennierenschädigungen vor allem beim Zustandekommen des sogenannten angioneurotischen Symptomenkomplexes spricht die erstmals von *Milian*^{1) 2) 3) 4) 6) 7) 10)}

festgestellte, hernach von zahlreichen Autoren auch im Tierversuch bestätigte Tatsache, daß das Adrenalin die unangenehmen Reaktionen nach Salvarsaninjektionen wenigstens teilweise zu verhindern und therapeutisch zu beeinflussen vermag [*Alwens, Danyesz*⁶⁾, *Jackson und Raap, Beeson, Jeanselme und Pomaret*³⁾, *Hanzlik und Karsner*²⁾, *Duhot*⁶⁾ ⁸⁾, *Reinhard-Eichelbaum, Bernaldez, v. Voithenberg, Babalian, Lucke, Kolmer und Mc Couch, G. Lévy und Juster, G. Lévy, Juster und Lafont, Gonin*²⁾*)].

Was die Wirkungen des in den Kreislauf eingeführten Salvarsans auf das Blutplasma sowie auf die Erythrocyten anlangt, so wurde das darüber vorliegende Tatsachenmaterial bereits oben eingehend besprochen (siehe S. 185). Hinsichtlich der Beeinflussung der weißen Blutzellen durch das Dioxydiamidoarsenobenzol und seine Derivate liegen eingehende Tierversuche von *Yakimoff*⁶⁾, *Pawlow, Corridi*¹⁾ ²⁾ sowie *Tunnickliff* vor. Nach den Ergebnissen dieser Autoren bewirkt Salvarsan sowohl bei gesunden wie auch bei recurrens- und trypanosomeninfizierten Ratten und Mäusen sowie bei Kaninchen zunächst eine besonders die Lymphocyten betreffende Leukopenie. Während diese bei Applikation großer, den letalen Dosen nahekommender Salvarsanmengen einige Tage lang anhält, worauf dann ein Anstieg der Polynucleären folgt, dauert sie nach geringeren Dosen nur kurze Zeit an und macht dann einer mehrere Tage lang bestehenden polynucleären Leukocytose Platz. Bei den infizierten Tieren war diese Leukocytenvermehrung wesentlich stärker als bei den normalen Versuchstieren. Die Ergebnisse dieser Tierversuche stimmen mit den klinischen Befunden von *Schreiber und Hoppe, Spiethoff*¹⁾, *Fraenkel und Grouven, Gastaldi, Thévenot und Brissaud, Svenson, Moretti, Dorn, Dinnick, de Toledo y Valéro, Assmann, Gonin*²⁾ u. a. (frühere Literatur bei *A. Schmitt*) überein. *Sicard und Bloch* konnten bei ihren Patienten im Anschluß an die Salvarsaninjektion zwar auch eine Leukopenie, dann aber gar keine oder nur eine geringe Vermehrung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen, in einigen Fällen eine Zunahme der mononucleären Formen feststellen (siehe auch *Descazeaux*). Ein Zusammenhang zwischen Höhe der Leukocytose und Applikationsweise scheint nach *Spiethoff*¹⁾ nicht zu bestehen. Auch ließen sich keine Beziehungen zwischen der Blutbildänderung und den nach Salvarsaneinspritzungen vielfach eintretenden Temperatursteigerungen feststellen (*Assmann*).

Die Leukopenie führt *Yakimoff*⁶⁾ auf eine Funktionshemmung der blutbildenden Organe sowie auf ein teilweises Zugrundegehen der Leukocyten unter der Wirkung des Arsenobenzols zurück, während er in der Leukocytose eine Reizwirkung auf die Blutbildungsstätten erblickt. *Grenet, Drouin und Caillard* konnten feststellen, daß die durch parenteral injizierte Chemikalien bedingten Änderungen des Blutbildes nicht nur von der chemischen Zusammensetzung der betreffenden Lösungen, sondern auch von deren physikalischem Zustand in der Art abhängig seien, daß nach Einspritzung kolloidaler Substanzen stets zunächst eine Leukopenie eintritt (vgl. Salvarsan), während durch kristalloide Stoffe direkt eine Leukocytose, deren Typus durch die chemische Natur der Substanz bedingt ist, eintritt. Hierbei wäre aber, wie schon mehrfach hervorgehoben, zu bemerken, daß der physikalische Zustand der Substanzen

*) Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Salvarsanüberempfindlichkeit und endokrinen Störungen vgl. auch *Chevallier*¹⁾ ²⁾. Die hier bestehenden Beziehungen sind besonders auch deshalb von Wichtigkeit, weil im Verlauf der syphilitischen Infektion, wie die Tierversuche von *Brown und Pearce*²²⁾ zeigen, gerade das endokrine System (besonders Thyreoiden, Epithelkörperchen und Thymus) erheblich in Mitleidenschaft gezogen wird.

von ihrer chemischen Konstitution bzw. ihrer chemischen Natur abhängig ist. Nach den Ergebnissen der Kaninchenversuche von *Herzog* und *Roscher* war das Knochenmark der durch multiple Neosalvarsaninjektionen chronisch vergifteten Tiere übernormal zellreich und zeigte einen ziemlich reinen myelocytotischen Charakter. Im Gegensatz hierzu kommt es bei Kaninchen durch Collargoleinspritzungen, besonders aber durch eine kombinierte Dauerbehandlung mit Collargol und Neosalvarsan zu schweren, dem Bilde der progredienten Anämie entsprechenden Schädigungen des Knochenmarkes ohne wesentliche Veränderungen des weißen Blutbildes.

Nach den klinischen Untersuchungen von *Leder* und nach den Tierexperimenten von *Herzog* und *Roscher* bewirken Neosalvarsan, Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan eine sich aber meist rasch wieder ausgleichende Schädigung der Blutplättchen (vgl. die Untersuchungsergebnisse über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Salvarsan und seine Derivate S. 143).

Neosalvarsan wirkt *in vitro*, wie *Dalimier*¹⁾ sowie *Dalimier* und *Jacquemart* feststellten, sehr stark reduzierend auf Oxyhämoglobinslösungen. Dem Altsalvarsan kommt diese Wirksamkeit nur nach Zusatz von Hyraldit, der an sich auf Oxyhämoglobinslösungen keine Reduktionswirkung ausübt, zu. Im Gegensatz hierzu findet aber nach den Kaninchenversuchen dieser Autoren im Organismus nach intravenöser Zufuhr von Neosalvarsan keine Reduktion des Oxyhämoglobins statt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen von *Santesson*²⁾, der zwar im Reagensglasversuch die unter der Wirkung von Wasserstoffsuperoxyd und unter Bildung des toxischen Paraoxymetaminophenylarsinoxydes eintretende Zersetzung des Neosalvarsans durch Zugabe geringer Hämoglobinnengen erheblich beschleunigen, jedoch im Kaninchenversuch durch intravenöse Injektion von Hämoglobin nicht etwa den beschleunigten Abbau einer gut erträglichen Neosalvarsanmenge und derart Vergiftungserscheinungen bewirken konnte. Da nach *Santesson*²⁾ im Kreislauf durch das Oxyhämoglobin der Erythrocyten sicherlich verfügbarer Sauerstoff in genügender Menge vorhanden ist, deuten diese Feststellungen, daß das Neosalvarsan im Organismus trotzdem nur langsam zersetzt wird, darauf hin, daß es im Blute durch einen besonderen Mechanismus vor chemischen Einflüssen geschützt ist (vgl. oben S. 141); hierauf scheint nach seiner Meinung die Möglichkeit, große Salvarsandosens ohne Schädigung ins Blut einzuspritzen, zu beruhen. Vor allem ist aber nicht zu vergessen, daß im Blute und in den Geweben neben Oxydations- auch Reduktionsvorgänge eine große Rolle spielen, welche besonders bei dem an Zellen verankerten Salvarsan in Erscheinung treten. Das Salvarsan wird infolge von reduzierenden Substanzen vor zu rascher Oxydation geschützt.

Was die Beeinflussung der Atmung durch das Dioxidamidarsenobenzol anlangt, so stellten *Jackson* und *Smith* an Hunden fest, daß nach langsamer Injektion mäßiger Salvarsandosens kaum eine Änderung eintritt. Durch große Salvarsanmengen wird dagegen die Atmung zusehends langsamer und oberflächlicher; dabei ändert sich der Respirationstypus in der Art, daß an Stelle der abdominalen allmählich eine thorakale Atmung tritt. Die beiden Autoren führen diese Änderungen zum Teil auf die bereits erwähnte Blutdrucksenkung, zum Teil aber auch auf eine direkte Beeinflussung des Atemzentrums zurück. Da bei tödlichen Salvarsanvergiftungen das Herz nach Eintritt des Atemstillstandes vielfach noch längere Zeit schlägt, ist anzunehmen, daß, wenigstens bei den meisten

akut tödlich verlaufenden Intoxikationen, das Versagen der Atmung die eigentliche Todesursache darstellt. Nur bei rascher Injektion stark giftiger Salvarsanpräparate tritt nach *Jackson* und *Smith* der Herzstillstand gleichzeitig mit dem Atmungsstillstand ein. Eine direkte Einwirkung des Salvarsans auf die Bronchialmuskulatur ist jedoch, wenigstens bei einwandfreien Handelspräparaten, nicht nachweisbar; die Veränderungen der Atmung beim angioneurotischen Symptomenkomplex können daher wohl nicht auf einem primären Spasmus der Bronchiolen beruhen (*Jackson* und *Raap*). Auch *Hanzlik* und *Karsner*¹⁾ 3) konnten keine direkte Wirkung der Arsenobenzolderivate auf die Lungen nachweisen und führen daher die nach toxischen Salvarsandosens eintretenden Atmungsstörungen ebenfalls auf primäre Kreislaufstörungen zurück (siehe auch *Kionka* sowie *Ferranini*). Vor allem spricht dafür auch die Beobachtung, daß das von *Stokes*¹⁾ 4) (siehe auch *Busman*, *Bernaldez*) zur Verhütung und Behandlung des angioneurotischen Symptomenkomplexes empfohlene Atropin, welches spastische Zustände der glatten Muskulatur zu lösen imstande ist, die nach toxischen Salvarsangaben auftretenden Symptome nur zu mildern, nicht aber aufzuheben vermag [*Hanzlik* und *Karsner*²⁾, *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾]. Damit im Einklang stehen die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen von *Kolmer* und *Lucke*¹⁾ 2) 3) 5), *Roth*⁵⁾ sowie *Hanzlik* und *Karsner*²⁾, welche besonders bei den mit Altsalvarsan (Dinatriumsalz) behandelten Tieren mehr oder weniger starke Thrombenbildung in den Lungengefäßen auch nach Atropinanwendung (*Hanzlik* und *Karsner*²⁾) nachweisen konnten.

Auch auf die Muskulatur des Darmtrakts, des Oesophagus, der Samenblasen, des Uterus und der Tuben üben die Salvarsanpräparate, wie die Versuche von *Hanzlik*, *Perutz* und *Rosenmann* sowie *Busacca*⁶⁾ (siehe auch *Kionka*) an überlebenden Warm- und Kaltblüterorganen zeigen, selbst in verhältnismäßig großen Dosen nur eine geringe toxische Wirkung aus. Bemerkenswerterweise wirkt oxydiertes Neosalvarsan (Paraoxymetaaminophenylarsinoxyd) nicht stärker toxisch auf den überlebenden Darm als das nicht oxydierte Präparat. Nur nach längerer Einwirkungsdauer des oxydierten oder nichtoxydierten Neosalvarsans war eine Anregung der Rhythmik und eine Steigerung des Tonus, wie sie ähnlich durch die Muscarin-Cholin-Gruppe hervorgerufen werden, nachweisbar. Da anorganische dreiwertige und fünfwertige Arsenverbindungen eine ähnliche Wirkung auf den Darm nicht hervorgerufen, da weiter oxydiertes Neosalvarsan keinen Unterschied gegenüber dem unzersetzten Präparat zeigt, lassen *Perutz* und *Rosenmann* die Frage nach dem Wirkungsmechanismus offen.

Da intramuskulär oder intravenös injiziertes Salvarsan nach den Versuchen von *Aladow* an Hunden, die er nach der *Pawlowschen* Methode operiert hatte, und nach den klinischen Feststellungen von *Stern*²⁾ u. a. unmittelbar nach der Einspritzung auf der Magenschleimhaut ausgeschieden wird, ist es verständlich, daß besonders bei empfindlichen Individuen während einer Salvarsanbehandlung Reizerscheinungen von seiten des Magendarmtrakts beobachtet werden (besonders auch nach peroraler Applikation; *Kolmer* und *Schamberg*). Wie nämlich *Aladow* im Tierversuch feststellen konnte, kommt es durch das Salvarsan zu einer reflektorischen Hemmung der Magensekretion und zu einer Beschränkung der Gallenabsonderung, verbunden mit einer hochgradigen Schleimproduktion. Dieser katarrhalische Zustand der Schleimhaut des Magens und Gallensystems, der zunächst auch die Leberfunktion hemmend beeinflußt, geht mit der Verringerung der ausgeschiedenen Arsenmengen langsam zurück; normale Ver-

hältnisse in der Magensaft- und Gallensekretion treten jedoch erst nach vollständiger Ausscheidung des Arsens ein. *G. Herxheimer*¹⁾ (siehe auch *Herxheimer* und *Gerlach*) sowie *C. Stern*²⁾ glauben, daß diese katarrhalischen Zustände der Verdauungs- und Gallenwege die Ursache für den bei salvarsanbehandelten Patienten gelegentlich auftretenden einfachen, gutartigen Ikterus leichten Grades bilden können. *Stern*²⁾ nimmt außerdem an, daß es infolge der Magenveränderungen durch Resorption unvollständig verarbeiteter Nahrungsstoffe unter Umständen zur Entstehung von Exanthenen kommen kann. Nach Einverleibung toxischer Salvarsandosen können sich, wie die Tierversuche von *Kochmann*, *Saccone* sowie *Mucha* und *Ketron* zeigen, schwere enteritische Erscheinungen, die vielfach mit Blutungen und sogar Geschwürsbildung im Magen und Darm verbunden sind, ausbilden.

Über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Dioxidamidoarsenobenzol und seine Derivate liegen eingehende Untersuchungen nur von klinischer Seite vor. Nur *Pawlow* hat Versuche an Hunden angestellt, und bei diesen nach Salvarsananwendung eine Herabsetzung des Stoffwechsels auf etwa 50%, aber keine Gewichtsabnahme nachweisen können. Während nach den Angaben der klinischen Autoren der größte Teil der Patienten keine wesentlichen Abweichungen von der Norm erkennen ließ, wurde bei manchen Fällen ein vermehrter Stickstoffgehalt des Blutes und dementsprechend eine herabgesetzte Stickstoffausscheidung durch den Urin festgestellt [*Marischler* und *Schneider*, *Rappleye*, *Bailey* und *Mac Kay*, *Anderson*, *Weiss* und *Corson*¹⁾²⁾]. Nach *Weiss* und *Corson*¹⁾²⁾ tritt im unmittelbaren Anschluß an Salvarsaninjektionen fast regelmäßig eine vorübergehende Steigerung des Reststickstoffgehaltes im Blute, welche vielleicht auf die hämolytische Wirkung des Arsenobenzols (siehe S. 141) zu beziehen ist, ein. Jedenfalls bestehen zwischen der Höhe des Reststickstoffgehaltes und den sogenannten Salvarsannebenwirkungen keine direkten Beziehungen, da trotz wesentlich erhöhten Reststickstoffgehaltes Reaktionserscheinungen von seiten des Organismus vollständig fehlen können, während umgekehrt Patienten mit normalen Stickstoffwerten unter Umständen erhebliche Nebenerscheinungen zeigen. Da auch die Nierenfunktionsprüfungen (mit Phenolsuphonphthalein usw.) keinen Parallelismus zwischen Ausscheidungsvermögen der Nieren und Verträglichkeit des Salvarsans ergaben, schließen *Weiss* und *Corson*¹⁾²⁾ daraus, daß die Zwischenfälle nach Salvarsan keineswegs stets auf eine Störung der Nierentätigkeit zurückgeführt werden dürfen. Bei Fällen von Salvarsanikterus war meist ein gesteigerter Harnstoff- und Harnsäuregehalt des Blutes sowie eine starke Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen durch den Harn feststellbar (*Bailey* und *Mac Kay*, *Kirch* und *Freundlich*, *Desaux*, *Beauxis-Lagrange*, *Boutelier* und *Barbier* u. a.). Im übrigen zeigt aber, wie *Elliot* und *Todd* sowie *Weiss* und *Corson*¹⁾²⁾ nachwiesen, speziell der Harnstoff- und Harnsäuregehalt des Blutes nach Salvarsananwendung keine Veränderung. Dagegen soll nach *Weiss* und *Corson*¹⁾²⁾ der Blutzuckergehalt fast regelmäßig eine deutliche, aber nicht pathologische Steigerung kurze Zeit (zirka drei Stunden) nach Salvarsaneinspritzungen aufweisen, welche nach Ansicht der Autoren vielleicht als eine Stimulation der Nebennierenfunktion zu deuten ist.

Infolge des nach Einverleibung erträglicher Salvarsandosen mangelnden Übertrittes von Arsen in das Zentralnervensystem (siehe S. 147) fehlen bei normalen Individuen in diesem Falle Symptome von seiten des Gehirnes oder Rückenmarkes vollständig. Dagegen kommt es, wie bereits mehrfach erwähnt, nach Injektion toxischer Salvarsanmengen oder von toxischen, namentlich chemisch veränderten Salvarsanpräparaten zu einer Hyperämie, zur Blut-

stauung und Thrombose, und zu Blutungen im Gehirn (vgl. auch *Wechselmann* und *Bielschowsky*) und dadurch zu Vergiftungserscheinungen (Krämpfe, Bewußtlosigkeit usw.). Nach den Feststellungen von *Igersheimer*^{5a)} ⁶⁾, *Grahe* u. a. werden im Gegensatz zu den Angaben von *Grignolo*¹⁾ ²⁾, der Netzhautveränderungen bei salvarsanbehandelten Kaninchen festgestellt haben will, der Nervus opticus und auch der Nervus acusticus selbst durch relativ hohe Salvarsandosen nicht geschädigt. *Neame* und *Bury* konnten im Kaninchenversuch auch nach intravenöser Injektion erheblicher Neosalvarsandosen (0.3 g pro Kilogramm Körpergewicht) keinen Übertritt des Arsenikals in das Kammerwasser feststellen. Auch Schädigungen der peripheren Nerven durch Salvarsan, z. B. in Form der von *Wolff* und *Mulzer* mitgeteilten Polyneuritiden gehören selbst bei größten Dosen nach dem übereinstimmenden Urteil der weitaus meisten Autoren zu den größten Seltenheiten. *Joseph*¹⁾ und *Ferranini*, die die Wirkung des Salvarsans auf Nerven und Muskeln bei direkter Applikation an Froschpräparaten studierten, konnten keine oder nur eine geringe Herabsetzung der Erregbarkeit feststellen. Nach *Busacca*⁶⁾ wird dagegen die Erregbarkeit der Sympathicusendigungen nach Anwendung therapeutischer Salvarsandosen gesteigert.

In Anbetracht der Ähnlichkeit des beim Menschen nach Salvarsaninjektionen zuweilen auftretenden sogenannten angioneurotischen Symptomenkomplexes (crises nitritoides der Franzosen) mit den anaphylaktischen Schockphänomenen und anderen unter den Begriff der Eiweißanaphylaxie fallenden, als vasomotorische Störungen anzusprechenden Erscheinungen hat man die besonders im Anschluß an die zweite oder eine mehrmalige intravenöse Salvarsaninjektion gelegentlich vorkommenden akuten Reaktionen von seiten des Organismus vielfach als einen der Anaphylaxie analogen Krankheitszustand zu interpretieren versucht und als „anaphylaktoiden“ Zustände bezeichnet [*Wechselmann*¹⁾ ²⁾], *E. Hoffmann* und *J. Jaffé*, *Leven*, *B. Fischer*¹⁾, *Tissier*, *Frühwald*¹⁾, *Ravaud*, *Ravaud* und *Weissenbach*, *Brückler*¹⁾ ²⁾, *Cronquist*, *Iwaschensow*, *Emery* und *Bourdier*, *Stühmer*¹⁾ ⁴⁾, *Swift*¹⁾, *Schlecht*¹⁾ ²⁾, *Saphier*, *Lenzmann*, *G. L. Dreyfus*¹⁾, *Harding* u. a. (vgl. auch *Staeubli*]). Neben anderen Symptomen gehören vor allem die kollapsartige Erniedrigung der Körpertemperatur, die Dyspnoe, das Auftreten von Eiweiß im Urin sowie die Exantheme hierher, Erscheinungen, wie sie auch nach primärer oder sekundärer Eiweißzufuhr auf parenteralem Wege beobachtet werden können.

Die Idee, die sogenannte Salvarsanidiosynkrasie, die Serumanaaphylaxie und auch die Tuberkulinüberempfindlichkeit als genetisch gleichartige Vorgänge zu betrachten, führte zu einem experimentellen Studium des Problems. *Bruck*¹⁾ ²⁾ sowie *Klausner*¹⁾ ²⁾, welche auf Grund von Tierversuchen die bei manchen Menschen nach Jodoform-, Jodkalium- oder Antipyringebrauch auftretenden Arzneiexantheme als eine echte, passiv auf Meerschweinchen übertragbare Überempfindlichkeit der betreffenden Individuen bezeichneten, stellten sich auf Grund ihrer experimentellen Feststellungen das Zustandekommen der Überempfindlichkeitserscheinungen in der Weise vor, daß die Arzneistoffe im Körper entsprechend disponierter

Kranker eine Eiweißverbindung eingehen, daß also z. B. bei Jodoformzufuhr ein jodierter, nicht mehr artspezifischer Eiweißkörper entsteht, der dann sensibilisierend bzw. schockauslösend wirken soll [vgl. auch *Friedberger* und *Ito*; ausführliche Literatur bei *Doerr*¹⁾ ²⁾ ³⁾ sowie *Coca*].

Ausgehend von dieser im übrigen nicht unwidersprochen gebliebenen [*Zieler*¹⁾, *Kyrle*¹⁾, *Doerr*¹⁾ ²⁾ ³⁾, daselbst weitere Literatur] Anschauung, daß den Arzneiidiosynkrasien eine Antigen-Antikörperreaktion als ursächliches Moment zugrunde liegt, wurde von verschiedenen Autoren [*Hoffmann* und *Jaffé*, *Auer*³⁾, *Swift*¹⁾, *Lesné* und *Dreyfus*, *Glück*, *Danysz*⁶⁾ ⁷⁾ ⁸⁾ ⁹⁾ ¹⁰⁾ ¹¹⁾, *Kolle*, *Schlossberger* und *Leupold*, *Tsanck*²⁾, *Flandin* und *Tsanck*³⁾, *Yasaki*, *Busacca*¹⁾] in Anlehnung an die in der Anaphylaxieforschung übliche Methodik versucht, einmal durch Verimpfen von Blut oder Serum salvarsanüberempfindlicher Patienten diese Idiosynkrasie passiv auf Meerschweinchen zu übertragen und andererseits durch Vorbehandeln von Tieren mit Salvarsan oder einem Salvarsanserumgemisch eine Sensibilisierung dieser Tiere gegenüber Reinjektionen in entsprechenden Abständen zu bewirken. Diese Versuche sind aber, wenn man von einigen nicht ganz eindeutigen positiven Ergebnissen von *Swift*¹⁾, *Tsanck*²⁾, *Flandin* und *Tsanck*³⁾ sowie *Busacca*¹⁾ absieht, sämtlich negativ verlaufen. Indessen konnte *Danysz*⁷⁾ ⁸⁾ ⁹⁾ ¹⁰⁾ an Kaninchen sowie insbesondere *Kolle*, *Schlossberger* und *Leupold* (siehe auch *Dalimier*³⁾ sowie *Wiesenack*¹⁾ auf Grund umfangreicher Versuche an Mäusen zeigen, daß durch intravenöse Injektion kleiner Dosen verschiedener Salvarsanpräparate, insbesondere des Silbersalvarsans, die Tiere gegen die etwa 24 Stunden später erfolgende Einspritzung einer absolut tödlichen Menge des homologen oder eines anderen Arsenobenzolderivates geschützt werden. Da aber diese Schutzwirkung gegenüber den Salvarsanen, wie *Kolle*, *Schlossberger* und *Leupold* zeigten, außer durch Salvarsanpräparate auch durch die intravenöse Einspritzung kleiner Collargolmengen erreicht werden konnte, und da umgekehrt kleine Arsenobenzolmengen die Tiere gegen eine nachfolgende toxische Dose Collargol zu schützen vermochten, ist es wahrscheinlich, daß es sich bei diesem Phänomen nicht um eine streng spezifische Wirkung im Sinne der Eiweißanaphylaxie handeln kann. Die Feststellung einer geringen Schutzwirkung des Arsacetins, eines kristallinen Derivates der Phenylarsinsäure einerseits, das Ausbleiben jeder Wirkung bei Verwendung des zur aliphatischen Reihe gehörenden kristallinen kakodylsauren Natriums andererseits, war für die Annahme, daß hier anaphylaxieähnliche Prozesse interferieren, weiterhin nicht verwertbar.

Auch in Anbetracht der von Klinikern (*Jadassohn* u. a.) vielfach gemachten Beobachtung, daß bei empfindlichen Patienten durch einen Wechsel der Arsenobenzolpräparate unter Umständen Nebenwirkungen vermieden werden können, kann die Hypothese, daß die akuten Salvarsanschädigungen auf die Bildung eines Antigen-Antikörperkomplexes zurückzuführen seien, heute als definitiv widerlegt angesehen werden.

Andrerseits ist es aber insbesondere durch die Untersuchungen von *Bordet*, *Sachs* [siehe auch *Ritz* und *Sachs*^{1) 2)}], *Sachs* und *Nathan* u. a.; Literatur siehe bei *Doerr*^{1) 2) 3)}, *Coca*] bekannt, daß Lösungen und Suspensionen gewisser kolloidaler Nichtproteine, vor allem Agar, Stärke, Inulin usw., denen antigene Eigenschaften nicht zugeschrieben werden können, bei normalen Versuchstieren nach intravenöser Einverleibung dieselben oder ähnliche Reaktionserscheinungen hervorrufen, wie z. B. bei sensibilisierten Meerschweinchen die Reinjektion des homologen artfremden Eiweißes. Hinsichtlich des Zustandekommens dieses Phänomens nehmen die genannten Autoren, sowie *Danysz*^{6) 7) 8) 9) 10) 11)}, *Widal*, *Abrami* und *Brissaud*, *Lumière* (siehe auch *Lumière* und *Couturier*), *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾ [siehe auch *Pomaret*^{4) 5) 6) 7)}, *Kopaczewski*^{1) 2)}, *Dale*²⁾, *Milian*⁶⁾, *Laumônier*, *J. L. Kritschewsky*^{1) 2) 3) 4)}, *Golay* u. a.] an, daß derartige Kolloide, zu denen sie in Anbetracht der Gleichartigkeit des akuten Vergiftungsbildes auch die Arsenobenzolderivate rechnen, den Dispersitätsgrad der Blutkolloide herabsetzen und dadurch deren Gleichgewichtszustand stören (Kolloidoklasie der Franzosen). Im Gegensatz zur echten Serumaphylaxie, bei welcher die schockauslösende Noxe durch eine Antigen-Antikörperreaktion im Organismus gebildet wird, werden also hier bei den durch gewisse Kolloide bedingten Schockerscheinungen die schädlich wirkenden Stoffe in fertigem Zustande dem Körper zugeführt. Es ist allerdings auch hier die Annahme möglich, daß in letzter Instanz Giftstoffe aus Zellen (Zerfallsprodukte) in das Blut gelangen.

Für die Annahme, daß auch bei den akuten Salvarsanschädigungen außer chemischen Ursachen derartige physikalische Momente, die ihrerseits wieder chemisch-physiologische Reaktionen auslösen, eine Rolle spielen, spricht, wie gesagt, die Ähnlichkeit des Symptomenkomplexes und auch des Obduktionsbefundes mit den nach intravenöser Injektion gewisser anderer Kolloide zu beobachtenden Erscheinungen. Neben den bereits erwähnten Schockwirkungen wären noch die besonders nach Einverleibung sehr großer und daher toxischer Salvarsandosens stets zu beobachtende Herabsetzung des Blutdruckes (siehe S. 152; vgl. insbesondere *Lumière*, *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾), die Leukopenie (siehe S. 154), sowie die Verminderung der Erythrocyten (siehe S. 142), die gelegentlich festgestellte Vermehrung der Eosinophilen [*Schlecht*²⁾, *Golay* u. a.], die refraktometrischen Veränderungen des Blutplasmas (siehe S. 138) sowie seine herabgesetzte Gerinnbarkeit (siehe S. 143) zu erwähnen.

Hanzlik [siehe auch *Hanzlik* und *Karsner*^{1) 2) 3)}, *Karsner* und *Hanzlik*] vertritt im Gegensatz hierzu auf Grund der von ihm durchgeführten vergleichenden Tierversuche über die Beeinflussung des Kreislaufes, der Atmung, der glatten Muskulatur des Darmes und des Uterus durch verschiedenartige kolloidale Substanzen und Arsenikalien den Standpunkt, daß die akuten Vergiftungserscheinungen nach toxischen Salvarsan- oder Neosalvarsandosens mit den anaphylaktischen Phänomenen nichts zu tun haben. Da nach seinen Untersuchungen auch anorganische drei- und fünfwertige Arsenverbindungen ähnliche Wirkungen auf die genannten Organe und Organsysteme ausüben können, nimmt er an, daß die akut toxischen Wirkungen der Arsenobenzolderivate vor allen Dingen auf eine direkte Schädigung des Kreislaufes durch die Arsenkomponente zurückzuführen seien. Einen weiteren Beweis für seine Annahme erblickt er in der Beobachtung, daß sowohl Atropin (s. S. 156), wie auch Adrenalin (s. S. 154) das Zustandekommen des typischen anaphylaktischen Symptomenkomplexes bei Re-

injektion sensibilisierter Tiere zu verhindern, dagegen die Salvarsanzufälle nicht völlig zu unterdrücken, sondern nur zu mildern vermögen [siehe auch *Gonin*²⁾].

Entsprechend dem Obengesagten sind, wie insbesondere *Ullmann*^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9)}, *Kolmer* und *Lucke*^{1) 2) 3) 4) 5)} u. a. hervorheben, die im Anschluß an Salvarsaninjektionen allmählich sich ausbildenden Organveränderungen nicht ausschließlich als Folge der durch das intravenös injizierte Arsenobenzolderivat bedingten Zirkulationsstörungen aufzufassen. Hierfür spricht die Tatsache, daß degenerative Prozesse in den inneren Organen auch nach subcutaner oder intramuskulärer Einverleibung toxischer Salvarsandosen, welche bei dieser Applikationsart im allgemeinen keine akuten Reaktionen von seiten des Kreislaufes bewirken, eintreten können. Vielmehr ist für das Zustandekommen dieser mehr chronischen Veränderungen, welche hauptsächlich in den oben erwähnten, als Salvarsandepots in Frage kommenden Organen und Organsystemen, d. h. vor allem in Leber, Milz und Knochenmark sowie in den Ausscheidungsorganen, insbesondere in den Nieren [*Kochmann*, *Takashi* und *Miyabe*, *Schlasberg*, *Andreew*²⁾, *Saccone*, *Alwens*, *Mucha* und *Ketron*, *Roth*⁵⁾, *Jacobsohn* und *Sklarz*²⁾], aber auch im Darmkanal (*Kochmann*, *Aladow*, *Saccone*, *Mucha* und *Ketron*) beobachtet werden, neben den Zirkulationsstörungen wohl stets eine mehr oder weniger intensive direkte Beeinflussung der Zellen durch das Arsenobenzol oder seine Abbaustufen verantwortlich zu machen.

Die Intensität der im Anschluß an intravenöse Salvarsaninjektionen zu beobachtenden akuten Erscheinungen ist, abgesehen von der Höhe der Dose, auch von der Reaktion und der Konzentration der in den Blutkreislauf eingeführten Arsenobenzollösung sowie von der Geschwindigkeit der Einverleibung abhängig.

Was den Einfluß der Konzentration der Lösung und der Schnelligkeit der Injektion anlangt, so handelt es sich hierbei um zwei einander außerordentlich nahestehende Faktoren. In beiden Fällen dreht es sich offenbar um die Frage, welche Arsenobenzolmenge dem Blute in der Zeiteinheit zugeführt werden kann, ohne daß es zu Vergiftungserscheinungen von seiten des Organismus kommt.

Einen besonders starken Einfluß hat die Salvarsankonzentration und die Geschwindigkeit der Einspritzung auf die Verträglichkeit des Präparates, wenn dieses als Mono- oder Dichlorhydrat intravenös dem Organismus zugeführt wird. Auf der ungenügenden Beachtung dieser beiden Punkte beruht offenbar, wie *Duhot*³⁾, *Spiethoff*²⁾, v. *Notthafft*²⁾, *Joseph*²⁾, *Auer*^{1) 2)}, *Miedreich*^{1) 2)}, *Mac Kee* und vor allem *Fleig*^{1) 2) 3) 4) 5) 6)} in ausgedehnten experimentellen Studien nachgewiesen haben, wenigstens zum Teil die von verschiedenen Autoren [*Alt*^{2) 3)}, *Schwartz* und *Flemming*²⁾, *J.* und *L. Camus*, *Hering*, *Miessner*^{1) 2)}, *Kochmann*, *Luthlen*; siehe auch *Bernheim*, *Schamberg*¹⁾] auf Grund von Tierversuchen aufgestellte, nur bedingt richtige Behauptung, daß das gelöste Dichlorhydrat des Salvarsans ganz allgemein eine stärkere Toxizität aufweise als eine entsprechende Menge des Mono-

oder Dinatriumsalzes. Diese Angabe trifft nach den Untersuchungen von *Joseph*²⁾, *Auer*^{1) 2)}, *Miedreich*^{1) 2)}, *Fleig*^{1) 2) 3) 4) 5) 6)}, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾ an Kaninchen und Ratten nur insofern zu, soweit verhältnismäßig stärker konzentrierte (0·5%- bis 5%ige) Lösungen benutzt werden. Bei Verwendung stark verdünnter Lösungen des Di- oder Monochlorhydrates (0·6:400 cm³ 0·6- bis 0·9%iger Kochsalzlösung) ist deren Giftigkeit nach den Versuchen *Fleigs*⁶⁾ nicht größer als diejenige entsprechender Lösungen des Mono- oder Dinatriumsalzes. Selbst durch einen geringen Säurezusatz (0·1 bis 0·2% HCl) zu derart schwach konzentrierten Lösungen des Dichlorhydrates soll nach den Angaben dieses Autors die Verträglichkeit des Präparates für den Kaninchenorganismus keine Verminderung erfahren.

Auch bei intravenöser oder endolumbaler Injektion alkalisierter Salvarsanlösungen läßt sich eine wesentliche Abhängigkeit ihrer Verträglichkeit von dem Grade ihrer Verdünnung und der Geschwindigkeit, mit welcher sie in die Blutbahn bzw. in den Subduralraum eingeführt werden, feststellen [*Ehrlich*²³⁾, *Kionka*, *Alvens*, *Schlasberg*, *Mucha* und *Ketron*, *Fleig*⁶⁾, *Berger*²⁾, *Weygandt*, *Jacob* und *Kafka*, *Roth*^{1) 3) 5)}, *Mc Coy*, *Pusey*, *Mc Young*, *Goldenberg*, *Nelken*, *Rieger*²⁾, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾, *Lake*, *Pomaret*⁴⁾, *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾, *Stokes*⁴⁾ u. a.]. Bei gleichbleibender Konzentration der Salvarsanlösung steigt auch hier die Toxizität mit zunehmender Schnelligkeit der intravenösen Injektion. So konnte z. B. *Lake* zeigen, daß von 12 Ratten, denen je 60 mg Salvarsan in einer 2%igen Lösung langsam (0·5 cm³ in der Minute) injiziert wurden, nur zwei Tiere starben, während von 12 anderen Ratten, welche dieselbe Menge rasch (1 cm³ in der Minute) eingespritzt erhielten, neun zugrunde gingen. Bemerkenswert ist ferner, daß bei rascher Zufuhr die überlebenden Tiere sich viel langsamer erholen als bei langsamer Injektion derselben Dose (*Roth*⁵⁾). Umgekehrt konnte *Roth*⁵⁾ an Ratten und Meer-schweinchen zeigen, daß bei konstanter Geschwindigkeit der intravenösen Injektion eine 0·5%ige alkalisierte Salvarsanlösung von den Tieren im allgemeinen besser vertragen wird, als die entsprechende Menge einer 2%igen Verdünnung. Man sieht hieraus, daß nur solche Angaben über Toxizität wissenschaftlich verwertbar sind, die unter peinlichster Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen und an großen Versuchsreihen mit genau toxikologisch eingestellten Präparaten vorgenommen werden (vgl. S. 182).

Was weiterhin den Einfluß der Höhe des Alkalizusatzes auf die Verträglichkeit der Salvarsanlösungen betrifft, so herrscht vielfach die Annahme, daß dem in Wasser gelösten Dichlorhydrat nur so viel Alkali zugesetzt werden soll, daß der zunächst sich bildende, aus Salvarsanbase bestehende Niederschlag sich vollständig und dauernd löst (Mononatriumsalz). Vor allem wurde in dieser Beziehung auf die Untersuchungen von *Darier* und *Cottenot* sowie *Czubalski* hingewiesen, welche auf Grund von Tierversuchen die Anschauung vertreten, daß Salvarsanlösungen mit einem Gehalt an freiem Alkali die roten Blutkörperchen und vor allem die Gefäßendothelien erheblich schädigen und dadurch Venenthrombosen verursachen. Diese Angaben wurden jedoch

von den zahlreichen Nachuntersuchern, wie offenbar nur wenig bekannt ist, nicht bestätigt. Im Gegenteil hat es sich gezeigt, daß bei Verwendung des Dinatriumsalzes die durch das Arsenobenzol bedingte Blutdrucksenkung wesentlich geringer ist, durch einen geringen Überschuß von Alkali unter Umständen sogar vollkommen kompensiert, die Gefahr akuter Schädigungen dementsprechend erheblich verringert werden kann [*Kionka*, *Luithlen*, *Danysz*¹⁰⁾, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾, *Schamberg*¹⁾, *Mc Coy*, *Roth*⁵⁾, *Stokes*⁴⁾, *Ferranini*, *Weiss* und *Corson*^{1) 2)}, *Lake*, *Jeanselme* und *Pomaret*³⁾].

So wies z. B. *Danysz*¹⁰⁾ durch vergleichende Toxizitätsprüfungen am Kaninchen nach, daß das Mononatriumsalz des von ihm dargestellten Luargols mehr als doppelt so giftig ist als das Dinatriumsalz und daß dieses durch weiteren Alkalizusatz (0·5 Mol. Natriumhydroxyd auf 1 Mol. Luargol) noch mehr entgiftet werden kann. Ähnliche Resultate erzielten *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾ sowie *Lake* mit Salvarsan; sie konnten an Ratten feststellen, daß durch einen geringen Alkaliüberschuß zu den Salvarsanlösungen (1·25 cm³ Normalnatronlauge auf 0·1 g Salvarsandichlorhydrat) die Toxizität des Arsenobenzols in Vergleich mit dem Mono- oder Dinatriumsalz um etwa 10% herabgesetzt und daß insbesondere die Zahl der akut tödlichen Vergiftungen relativ vermindert wird. Bei stärkerem Alkaliüberschuß (1·5 bis 3 cm³ Normalnatronlauge auf 0·1 g Salvarsandichlorhydrat) war dagegen wiederum eine Verminderung der Verträglichkeit festzustellen [*Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾]. Wie weiterhin *Ferranini* sowie *Weiss* und *Corson*^{1) 2)} nachwiesen, wird durch den zur Darstellung des Dinatriumsalzes des Salvarsans nötigen vermehrten Alkalizusatz (im Vergleich zum Mononatriumsalz) die Alkalireserve und die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes in keiner Weise verändert. Das Gesundheitsamt der Vereinigten Staaten von Nordamerika hat dementsprechend in den von ihm veröffentlichten Richtlinien für den Salvarsangebrauch (Preparation and administration of arsphenamine and neoarsphenamine) den Standpunkt vertreten, daß das Salvarsan nicht in Form des Mono-, sondern des Dinatriumsalzes verwendet, d. h. daß nach Auflösung des durch Alkalizusatz in der Lösung des Dichlorhydrates entstandenen Niederschlages noch ein Drittel Normalnatronlauge mehr der Injektionsflüssigkeit zugesetzt werden soll.

Für die therapeutische Anwendung des Salvarsans von besonderer Wichtigkeit ist die von Klinikern schon längst festgestellte, hernach durch das Tierexperiment studierte und erhärtete Tatsache, daß die Toleranz des einzelnen Individuums für Arsenobenzolpräparate und deren Verteilung im Organismus durch interkurrierende Faktoren der verschiedensten Art sehr wesentlich beeinflußt werden kann.

So konnten z. B. *Ricker* und *Knape*, *Luithlen*, *Tinel* und *Leroide* u. a. zeigen, daß die durch Blutstauung und Blutaustritte charakterisierten akuten Giftwirkungen des Salvarsans auch bei Verwendung an sich erträglicher Dosen dann besonders ausgesprochen sind, wenn es sich um ein durch andere Reize, z. B. entzündlicher Natur, in einen abnormen Zustand versetztes Stromgebiet handelt. *Ricker* und *Knape* gelang

es, durch Unterbindung des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse, *Luithlen* und *Mucha* durch Unterbindung der großen Milzgefäße derartige lokale Gefäßschädigungen und dadurch toxische Wirkungen mit Temperatursteigerung durch intravenös einverleibte geringe Salvarsanmengen hervorzurufen. Es handelt sich hier allerdings um sehr eingreifende Operationen, so daß diesen Versuchen eine besondere Beweiskraft nicht innewohnt. Derartige Tiere sind allen Schädigungen gegenüber labiler.

Luithlen beobachtete in ähnlicher Weise, daß röntgenbestrahlte Mäuse infolge der durch die Bestrahlung gesetzten allgemeinen Kreislaufstörungen eine wesentlich geringere Toleranz gegenüber den Arsenobenzolderivaten als normale Tiere derselben Art besitzen und dementsprechend schon nach erheblich geringeren Salvarsandosen unter den typischen akuten Vergiftungserscheinungen zugrunde gingen.

Tinel und *Leroide* konnten im Tierversuch einen Übertritt des in sonst gut erträglicher Menge intravenös einverleibten Salvarsans in den Liquor cerebrospinalis und in die nervösen Zentralorgane und derart den akuten Vergiftungstod dadurch erreichen, daß sie nach dem Vorgang von *J. Camus*³⁾, der ähnliche Versuche mit Bleisalzen an Hunden anstellte, Kaninchen zuvor eine wässrige Lösung von nucleinsaurem Natrium in den vierten Ventrikel injizierten und dadurch eine aseptische Meningitis erzeugten. Der Grad der Entzündung, gemessen an dem Zellengehalt der Cerebrospinalflüssigkeit, scheint nach ihren Feststellungen von ausschlaggebendem Einfluß auf die Menge des im Gehirn und im Liquor nachweisbaren Arsens und dementsprechend auf die Intensität der Vergiftungserscheinungen zu sein. Diese Versuche stehen im Einklang mit den klinischen Untersuchungsergebnissen von *Hall* [siehe auch *Hall*, *Callender* und *Holmblad*), *Barbat*¹⁾ ²⁾), *Mc Intosh* und *Fildes*³⁾), *Mehrtens* und *Mc Arthur*¹⁾ ²⁾)], *Weichbrodt*, *Clausen* und *Jeans*, *Cornwall* und *Myers* u. a., welche bei einem gewissen Prozentsatz salvarsanbehandelter Paralytiker im Liquor cerebrospinalis Arsen in deutlicher Menge nachweisen konnten.

Durch infektiöse Erkrankungen kann die Salvarsan-toleranz, wie auch die Beobachtungen der Kliniker und Pathologen zeigen, recht erheblich vermindert werden. Abgesehen von der Syphilis selbst, vor allem ihrer visceralen Form, welche besonders bei ungünstiger Lokalisation, z. B. in Meningen oder Leber, wohl infolge einer Anreicherung des in der Blutbahn kreisenden Arsenobenzols in den erkrankten Gewebebezirken, die Veranlassung zu akuten Salvarsan-nebenwirkungen oder auch zu mehr chronischen Organschädigungen geben kann [*B. Fischer*³⁾), *Rehder* und *Beckmann*, *G. Herzheimer*¹⁾ ²⁾), *Herzheimer* und *Gerlach*, *Mc Donald*, *Desaux*, *Beauxis-Lagrange*, *Boutelier* und *Barbier* u. a.], ist es von der Tuberkulose bekannt [*Burnham*, *Pottes*, *Elliot*, *Wirz* u. a.; Literatur bei *Schlossberger*⁴⁾], daß sie die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Salvarsanpräparaten steigert. Weiter konnte *Andreev*²⁾ feststellen, daß bei carcinomkranken Mäusen die erträgliche Grenzdosis des Salvarsans wesentlich niedriger liegt, als bei normalen Individuen derselben Tierart. Vor allem sind

es jedoch die akuten Infektionskrankheiten, welche die Salvarsantoleranz des Organismus mehr oder weniger stark herabsetzen. So beobachtete z. B. *Doinikow*, daß normale Kaninchen, welche während einer Salvarsanbehandlung mit multiplen kleinen, sonst gut erträglichen Dosen an interkurrierenden septischen Infektionen erkrankten, sehr rasch zugrunde gingen (siehe auch *Maie*). Zahlreiche klinische Erfahrungen, welche die ungünstige Wirkung fieberhafter Erkrankungen, z. B. der Grippe, von Angina, infektiösen Darm-erkrankungen usw. auf die Verträglichkeit der Salvarsankuren erkennen lassen, stehen mit diesen experimentellen Beobachtungen in Übereinstimmung [*Lier*, *Stokes*²), *Guy*, *Schwerdtfeger* und *Tinker*, *Stokes*, *Ruedemann* und *Lemon*, *Stokes* und *Cathcart*, *Desaux*, *Beauxis-Lagrave*, *Boutelier* und *Barbier*, *Maerz* u. a.]. Auch Trypanosomeninfektionen verringern, wie *Andreew*²) an Mäusen experimentell nachwies, die Resistenz des Organismus gegenüber Arsenobenzolderivaten.

Weiterhin wird die individuelle Toleranz gegenüber Arsenobenzolpräparaten durch verschiedenartige zuvor oder gleichzeitig verabreichte differente chemische Substanzen mehr oder weniger stark herabgesetzt. Aus der klinischen Praxis ist es bekannt, daß besonders chronischer Alkoholmißbrauch die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Schädlichkeiten aller Art, speziell auch gegenüber dem Dioxydiamidoarsenobenzol erhöht [*Caesar*, *B. Fischer*³), *Desaux*, *Beauxis-Lagrave*, *Boutelier* und *Barbier*]. Ferner dürfte, sowohl auf Grund der klinischen als auch der experimentellen Erfahrungen, dem Quecksilber beim Zustandekommen wenigstens eines Teiles der sogenannten Salvarsanschädigungen eine gewisse begünstigende Rolle zukommen. So konnten *Greven*, *Bongrand*¹), *Garcin*, *Mouneyrat*¹)³), *Wechselmann*¹)³), *Eicke* u. a. zeigen, daß durch vorausgegangene, besonders aber durch gleichzeitige Quecksilberkuren die Arsenausscheidung nach Salvarsaninjektionen verzögert wird*). Offenbar werden, wie die Tierversuche von *Greven*, *Takashi* und *Miyabe*, *Alwens*, *Loewy* und *Wechselmann*, *Schamberg*³) [siehe auch *Kolmer* und *Lucke*⁴); vgl. auch *Andreew*²)] zeigen, die Nieren durch die Einwirkung der Quecksilberpräparate gegenüber dem Salvarsan empfindlicher. Daher kommt es, daß bei den einer gleichzeitigen Quecksilberbehandlung unterzogenen Versuchstieren schon viel kleinere Salvarsandosen als bei gesunden Kontrolltieren zu einer vollständigen, auf schweren pathologischen Veränderungen beruhenden Anurie führen. Der Grad dieser Nierenschädigung geht der verabreichten Quecksilber-

*) Umgekehrt wird nach *Greven* die Ausscheidung des Salvarsans durch Jodkalium beschleunigt, eine Angabe, die von *Riebes* allerdings nicht bestätigt werden konnte (siehe S. 123). *Blumenthal* und *Oppenheimer* geben an, daß die nach innerlicher oder subcutaner Verabreichung löslicher Quecksilberpräparate in der Leber eintretende Bildung von Quecksilberdepots durch innerliche Gaben von Jodkali, das die Ausscheidung beschleunigt, verhindert oder herabgesetzt wird.

menge parallel, wobei die Art der Quecksilberanwendung (intramuskulär, intravenös, Inhalation von Quecksilberdämpfen oder cutan als Salbe) keine Rolle spielt [Loewy und Wechselmann, Kolmer und Lucke⁴), Schamberg³), J. Gutmann]. Kolmer und Lucke⁴) sowie Schamberg³) konnten bei Ratten, die vier bis sechs Wochen lang täglich mit 2 mg Quecksilberjodid per os gefüttert wurden, perivaskuläre Zellinfiltrationen an den Hirngefäßen nachweisen; es ist natürlich sehr wahrscheinlich, daß ein derartiger Locus minoris resistentiae zu den beim Menschen nach Salvarsaninjektionen gelegentlich beobachteten schweren Intoxikationserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems prädisponiert.

Jacobsohn und Sklarz^{1) 2)} führen die in Deutschland besonders gegen Ende und kurz nach Beendigung des Weltkrieges beobachteten Leberschädigungen und Dermatitisen im Anschluß an Salvarsaninjektionen auf einen durch die einseitige, fast rein vegetabilische Ernährung bedingten Kaliumionenüberschuß und einen Mangel an den antagonistisch wirkenden Calciumionen zurück. Nach ihrer Meinung erfolgt eine Summation der Arsen- und Kaliumionenwirkung, wie sie Zondek^{1) 2)} durch Versuche mit Natriumarsenit am Froschherzen nachweisen konnte. Diese reine Metallionenwirkung soll dann ihrerseits eine Zustandsänderung der Zellkolloide und dadurch schwere Funktionsstörungen im Organismus, besonders in der Leber, bewirken. Im Verlauf experimenteller Studien an Kaninchen konnten sie eine erhebliche Steigerung der Salvarsantoxizität durch eine kurz zuvor oder kurz darnach intravenös gegebene erträgliche Dose Kaliumchlorid (0.035 g pro Kilogramm; Dosis toxica = 0.04 g pro Kilogramm) feststellen, während umgekehrt in Übereinstimmung mit den Versuchen von Spiethoff und Wiesenack, Wiesenack^{1) 2)}, Stümpke²⁾, Kenedy, Pulay (vgl. auch Jackson und Smith) durch intravenöse Vorbehandlung mit Calciumsalzen (1%ige Normosallösung, Afenil, Optokalcil oder 10%ige Lösung von Calcium chloratum) oder durch Lösen des Salvarsans in derartigen calciumhaltigen Verdünnungsflüssigkeiten eine Toxizitätsherabsetzung des Salvarsans erzielt wurde*). Jacobsohn und Sklarz¹⁾ glauben, durch diesen experimentell nachweisbaren Einfluß der Kalium- bzw. Calciumionen auf die Verträglichkeit des Salvarsans die Divergenzen, welche zwischen den Angaben der verschiedenen Autoren hinsichtlich der Toxizität des Salvarsans für Versuchstiere bestehen, erklären zu können.

Dafür, daß die beim Menschen im Anschluß an Salvarsaninjektionen mitunter beobachteten Nebenwirkungen zum Teil auf gewisse Umstimmungen des Organismus zurückzuführen sind, sprechen auch Versuche von Thiroux, Bouvelot und Arlo. Diese Autoren stellten fest, daß Kaninchen, welche durch mehrfache subcutane Hammelseruminjektionen vorbehandelt worden waren, im Anschluß an die 14 bis 25 Tage später vorgenommene Einspritzung einer sonst erträglichen Neosalvarsandosis innerhalb einiger

*) Calciumsalze geben mit Salvarsan unlösliche Verbindungen, worauf die Herabsetzung der Toxizität zum Teil vielleicht beruht.

Tage eingingen, während entsprechend mit Pferdeserum präparierte Tiere am Leben blieben. Die gestorbenen Kaninchen zeigten bei der Obduktion vor allem Leberveränderungen mit Ikterus, enteritische Erscheinungen und kleine Hämorrhagien in den Lungen. Auch die von *Kolle*, *Schlossberger* und *F. Leupold* festgestellten Schutzwirkungen kleiner Salvarsan- und Collargoldosen können im Sinne einer Umstimmung des Organismus gedeutet werden. Ebenso ist es möglich, daß für die Beeinflussung der Toxizität des Salvarsans durch gewisse Salze (Natrium, Kalium, Calcium, Lithium) neben der chemischen Wirkung auf das Arsenobenzolmolekül auch die indirekten Wirkungen dieser Substanzen auf das Blutdrüsensystem und das vegetative Nervensystem überhaupt als Ursache in Frage kommen. Dilithium- und Dikaliumsalvarsan sind, wie *Kolle* und *F. Leupold* feststellten, erheblich giftiger für weiße Mäuse als Dinatriumsalvarsan.

Man hat seither das bei Syphilitikern nach Salvarsan- und bemerkenswerterweise auch nach Quecksilber-, Wismut- und Vanadiumanwendung zu beobachtende Auftreten der *Jarisch-Herxheimerschen* Reaktion, ebenso wie die Temperatursteigerungen [*Neisser*⁶), *Almkvist*¹), *Pentzoldt* u. a.] vielfach als den Ausdruck eines vermehrten Spirochätenzerfalles und einer plötzlichen Überschwemmung des Organismus mit den dabei freiwerdenden Endotoxinen der Krankheitserreger aufgefaßt. Hauptsächlich schien für diese Auffassung die Erfahrungstatsache zu sprechen, daß die Erscheinungen im weiteren Verlauf der Behandlung sich vollständig — wie man glaubte infolge völliger Vernichtung der Spirochäten in den betreffenden Erkrankungsherden — zurückbildeten. Diese Interpretation stößt aber insofern auf gewisse Schwierigkeiten, als derartige Reaktionserscheinungen nur in den Frühstadien der Erkrankung zur Beobachtung kommen. Auch die vielfach hervorgehobene Feststellung (siehe insbesondere *Ehrlich*²³), daß das Quecksilber und andere Metalle ebenfalls zur Auslösung derartiger Symptome befähigt sind, steht, in Anbetracht der experimentellen Forschungsergebnisse, welche speziell dem Quecksilber eine direkte Wirkung auf die Syphiliserreger absprechen [*Kolle*⁵) u. a.], mit diesem Erklärungsversuch in Widerspruch. Da weiter Temperatursteigerungen in gleicher Weise auch nach wiederholten Salvarsaninjektionen, ferner sowohl bei serologisch negativen Luetikern wie bei andersartig Erkrankten, z. B. bei Chlorotischen usw. beobachtet wurden, bei welchen ein massenhaftes Zugrundegehen von Spirochäten oder anderen Krankheitserregern nicht in Frage kommt, da andererseits die Reaktionen bei sekundärer Syphilis mit ausgebreiteten Exanthenen vielfach sehr gering waren, oder ganz fehlten, ist der Annahme eines Spirochätenzerfallfiebers [*Neisser*⁶)] nur eine beschränkte Bedeutung beizumessen [*Arzt und Kerl*¹), *Nobl* und *Peller*, *Wechselmann*¹)²), *Bernheim*, *Luithlen* und *Mucha*, *Meirowsky* und *Kretzmer*, *Assmann* u. a.].

Man kann vielleicht auf andere Erklärungen zurückgreifen. Wie bei andersartigen, in den Geweben lokalisierten Infektionen, besonders bei der Tuberkulose festgestellt werden konnte, findet infolge des Entzündungsprozesses ein

dauernder autolytischer Gewebeerfall in den ergriffenen Organteilen statt. Gerade von der Tuberkulose ist es aber bekannt, daß durch die verschiedenartigsten parenteral einverleibten Chemikalien (Metalle und Metallsalze, Jodpräparate, Arsenikalien, Cantharidin, Pepton, Milch usw.), unter anderem auch durch Salvarsan, eine als sogenannte Herdreaktion imponierende, vielleicht als Folge katalytischer Vorgänge zu deutende außerordentliche Verstärkung dieser in den Tuberkeln vor sich gehenden Abbauprozesse bewirkt wird, die ihrerseits durch die dabei freiwerdenden toxischen Zerfallsprodukte arteigenen Gewebes je nach dem Grade der Reaktion zu einer bindegewebigen Abkapselung und dadurch zu einer Ausheilung der Herde oder aber zu einem akuten Fortschreiten des Infektionsprozesses führen kann. Wie an anderer Stelle ausführlicher dargelegt wurde [Schlossberger⁴], ist die Reaktionsfähigkeit entzündlich veränderten, speziell tuberkulösen Gewebes sehr wesentlich von dem Stadium der Erkrankung abhängig, d. h. ein Gewebe reagiert im akuten Entzündungszustand auf chemische Reize offenbar in wesentlich stärkerer Weise, als bei Vorliegen mehr chronischer Entzündungsprozesse. Die Gültigkeit dieses Satzes auch für den syphilitischen Erkrankungsprozeß wurde durch zahlreiche Autoren [vgl. insbesondere Westphal, Luthlen und Mucha, Nobl und Peller, Rehder und Beckmann, Stokes⁴] wahrscheinlich gemacht. Außerdem ist es aber gerade auch vom Salvarsan bekannt, daß nach seiner Anwendung, ebenso wie z. B. nach Milchinjektionen, latente Infektionsprozesse der verschiedensten Art, z. B. alte Malariaherde [Bittorf, Glaser, W. Fischer, Milian⁹], abgekapselte Streptokokken- oder Staphylokokkendepots [Guy, Stokes²], Aktinomykome (Burkhard) u. dgl. eine Aktivierung erfahren können (siehe auch Maerz). Auch die von Saphier nach einer Salvarsaninjektion beobachtete erneute Anschwellung eines bei der vorhergegangenen Einspritzung gesetzten Infiltrates ist wohl in diesem Sinne zu deuten. Vor allem sind aber offenbar die zahlreichen klinischen Beobachtungen über ein Positivwerden der Serumreaktionen im Verlauf einer Salvarsanbehandlung [Literatur bei Silberschmidt¹] auf derartige Vorgänge zurückzuführen. Naturgemäß wird der besonders nach parenteraler Einverleibung geeigneter chemischer Substanzen in Erscheinung tretende Symptomenkomplex durch die Lokalisation und die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen sowie durch die pharmakodynamischen und toxischen Eigenschaften des gewählten Chemikals entscheidend beeinflusst.

Es ist nun naheliegend, diese durch experimentelle und klinische Untersuchungen bei der Tuberkuloseinfektion erhobenen Feststellungen als Anhaltspunkt zur Erklärung wenigstens eines Teiles der nach intravenösen Einspritzungen von sonst gut verträglichen Salvarsandosens gelegentlich zu beobachtenden Reaktionen von seiten des syphilitisch erkrankten Gewebes, zu denen neben der Jarisch-Herxheimerschen Reaktion und dem Fieber vielleicht auch die nur seltenen Neurorezidive gehören, zu benutzen. Die Analogien zwischen den im tuberkulösen und den im syphilitischen Organismus sich abspielenden Vorgängen sind offenbar sehr weitgehender Art. Sie deuten jedenfalls auch darauf hin, daß bei den im Anschluß an Salvarsaneinspritzungen eintretenden reaktiven Entzündungs- und Fiebererscheinungen des Syphilitikers der Spirochätenzerfall ebenso wenig den dominanten Faktor darstellt, als etwa die im tuberkulösen Organismus nach Milch- und Tuberkulininjektionen auftretenden Herd- und Fieberreaktionen auf ein massenhaftes Zugrundegehen von Tuberkelbacillen zurückzuführen sind. Hier wie dort findet nach dem oben Gesagten eine Speicherung im Blute kreisender chemischer Stoffe, speziell auch des Salvarsans von seiten des

spezifischen Granulationsgewebes statt, das offenbar, solange es sich in einem Zustand erhöhter Erregbarkeit befindet, auf die derart bedingten chemischen Reize mit einer Steigerung der entzündlichen Vorgänge und sekundär mit einer verstärkten Einschmelzung arteigenen Gewebes, die ihrerseits zu einer vermehrten Überschwemmung des Organismus mit toxischen Abbauprodukten führt, antwortet [vgl. auch *A. Schmitt*, *Luithlen* und *Mucha*, *Nobl* und *Peller*, *Willcox*, *Schlecht*²⁾, *Hoppe-Seyler*, *Oppenheim*, *Scholtz* und *Richter*]).

Für diese Betrachtungsweise spricht neben den bereits angeführten Gründen, die mit der Annahme einer ursächlichen Rolle des Spirochätenzerfalles nicht vereinbar sind, vor allem auch die große Ähnlichkeit der durch Salvarsan und durch Quecksilber ausgelösten Erscheinungen [siehe insbesondere *Ehrlich*²³⁾]. Diese Auffassung schließt naturgemäß aber keineswegs aus, daß bei Verwendung differenter chemischer Stoffe, wie z. B. gerade der Salvarsanverbindungen, welche einerseits starke spirochäticide Eigenschaften besitzen (vgl. *Ehrhardt*), andererseits nach der Angabe der Autoren eine gewisse schädigende Wirkung auf die Gefäßendothelien [*Ullmann*²⁾, *Marschalkó* und *Veszprémi*^{1) 2)}, *Luithlen*, *Milian*²⁾, *Milian Girauld* und *Duret* u. a.] ausüben können, der durch die im erkrankten Gewebe stattfindenden Vorgänge bedingte Symptomenkomplex in gewissem Sinne modifiziert und verstärkt wird.

Bezüglich der Neurorezidive muß hier noch auf einige Tatsachen hingewiesen werden, die vielleicht auch auf die noch bei verschiedenen Autoren bestehenden Unterschiede in der Beurteilung der Neurotropie der Salvarsanpräparate und die nach ihrer Anwendung gelegentlich auftretenden toxischen Erscheinungen von seiten des Nervensystems etwas Licht werfen.

Daß das Salvarsan, wenn es durch intralumbale Einspritzung direkt in die Cerebrospinalflüssigkeit eingeführt wird, schon in außerordentlich geringen Dosen, die einen kleinen Bruchteil der bei intravenöser Injektion toxisch wirkenden Mengen darstellen, schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft, ist eine durch die Untersuchungen von *J. Camus*^{1) 2)}, *Berger*²⁾, *Ellis* und *Swift*, *Mc Intosh* und *Fildes*²⁾ sowie *Weygandt*, *Jacob* und *Kafka* an Kaninchen und Hunden experimentell hinreichend bewiesene Tatsache. Während z. B. von Kaninchen bei intravenöser Injektion 0.1 g Altsalvarsan (als Mono- oder Dinatriumsalz) bzw. 0.2 g Neosalvarsan pro Kilogramm Körpergewicht glatt ertragen werden, genügten nach den Versuchen der erwähnten Autoren im allgemeinen Bruchteile eines Milligrammes der beiden Substanzen, um den akuten Tod der Tiere herbeizuführen. Die schweren pathologisch-anatomisch nachweisbaren Veränderungen, die in weitverbreiteten miliaren Blutungen in Rinde und Marksubstanz des Großhirnes, in Gewebenekrosen und Infiltraten der Meningen bestehen [siehe besonders *Berger*²⁾], kommen offenbar zum Teil dadurch zustande, daß, wie *Mc Intosh* und *Fildes*²⁾ nachwiesen, das Arsenobenzol in beträchtlicher Menge durch die Gehirnsubstanz verankert wird.

Während nun aber die durch eine stärkere Diffusionsfähigkeit ausgezeichneten Phenylarsinsäuren und Phenylarsinoxyde [vgl. *Lockemann*

und Paucke, Lockemann²⁾, Welander, Igersheimer und Rothmann, Ullmann²⁾ ³⁾, Bornstein, Riebes, Bauer, Lehnhoff-Wyld, Voegtlin und Thompson u. a.] in ähnlicher Weise wie etwa die Alkaloide oder manche Farbstoffe (siehe z. B. Babes und Buia) beispielsweise nach intravenöser Einspritzung auch beim normalen Individuum in die nervösen Zentren vordringen und dort zu den bekannten toxischen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems (Tanzmäuse, Opticusatrophie usw.) Veranlassung geben können, ist das in nicht zu erheblicher Konzentration im Blute kreisende Salvarsan infolge seiner kolloidalen Eigenschaften offenbar ebensowenig, wie beispielsweise die Gallenfarbstoffe, imstande, die normalerweise vorhandene Barriere zu durchdringen (s. S. 147; vgl. auch Halliburton, Osborne, de Toni, Tsuchiya*). Ist aber die Permeabilität der einen Schutzwall für das Zentralnervensystem bildenden Gefäßendothelien (Plexus chorioideus, Meningen) durch irgendeinen pathologischen Prozeß erhöht, so daß also ein Übertritt des Salvarsans in genügender Menge vom Blute in den Liquor stattfinden kann, so kommt es zu denselben toxischen Erscheinungen, wie nach intralumbaler Salvarsanapplikation. Nun ist es aber, insbesondere durch die ausgedehnten klinischen Untersuchungen von Gennerich³⁾ hinreichend bekannt, daß vielfach schon in den ersten Wochen nach der syphilitischen Infektion spezifische Prozesse in den Hirnhäuten und an den Hirngefäßen nachweisbar sind. Es ist nun zweifellos anzunehmen, daß bei einer gewissen Intensität und Lokalisation dieser entzündlichen Vorgänge die für ein Durchpassieren des im Blute kreisenden Salvarsans zum Zentralnervensystem und damit die für das Zustandekommen toxischer Erscheinungen von seiten des Gehirnes nötigen Vorbedingungen gegeben sind, wie dies auch die schon oben erwähnten Tierversuche von Tinel und Leroide erklären können. Dafür sprechen auch die Versuche von Jersild, welcher bei Syphilitikern in 23·5%, bei nichtsyphilitischen Kontrollfällen nur ausnahmsweise einen Übertritt innerlich verabreichten Uranins (5 g per os, nach 3 bis 4 Stunden Lumbalpunktion) in die Cerebrospinalflüssigkeit feststellen konnte (Verfärbung des Liquors).

Durch diese Art der Interpretation, die also neurotrophe Salvarsanwirkungen bei richtiger Dosierung eines einwandfreien Präparates auf primär bestehende entzündliche Veränderungen syphilitischen oder andersartigen Ursprunges zurückzuführen sucht, wird es weiterhin verständlich, warum nur bei einzelnen Kranken im Anschluß an Salvarsaninjektionen die gefürchteten Gehirnerscheinungen auftreten. Offenbar stellen hierfür das Vorhandensein und eine gewisse Intensität, vor allem aber die bei der klinischen Untersuchung nicht feststellbare Lokalisation syphilitischer Prozesse in den

*) Hinsichtlich der Permeabilität der Meningen und des Plexus chorioideus bei Schlafkrankheit vgl. C. H. Marshall¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾, Marshall und Vassallo, Eyre und Marshall, W. Yorke, Heckenroth und Blanchard²⁾.

Meningen oder im Plexus chorioideus in diesen Fällen das prädisponierende Moment dar. Außerdem wird es aber bei dieser Betrachtungsweise auch verständlich, warum bei Verabreichung des Salvarsans in refracta dosi oder bei Vorlegen kleiner Salvarsandosens [*Kolle*, *Schlossberger* und *Leupold*, *Danyisz*⁷⁾ ¹¹⁾, *Dalimier*³⁾, *Wiesenack*¹⁾] die bei gefährdeten Patienten durch Applikation größerer Mengen zu befürchtenden Reaktionserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems in vermindertem Maße oder unter Umständen überhaupt nicht auftreten, da offenbar auf diese Weise eine momentane erhebliche Störung im Gleichgewichtszustand der Zellkolloide und derart ein zu brüsker Zellzerfall vermieden wird. Mit dieser Auffassung ist endlich aber auch die klinisch festgestellte Tatsache, daß speziell bei den Neurorezidiven eine sachgemäße Fortsetzung der antisypilitischen Kur zum Verschwinden der Nervenschädigungen führt, sehr wohl vereinbar, denn es ist nach den obigen Ausführungen doch zweifellos anzunehmen, daß die anormale Reaktionsfähigkeit der sypilitisch erkrankten Partien nur so lange besteht, als Spirochäten und infiziertes Gewebe vorhanden sind. Sobald dieses unter der Wirkung des Salvarsans vollständig eingeschmolzen und die völlige Abtötung der darin enthaltenen Krankheitserreger erfolgt ist, ist der normale Zustand wieder hergestellt (vgl. *Luithlen* und *Mucha*).

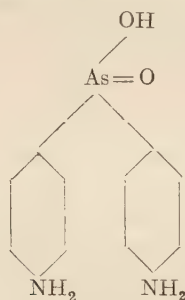
Bei gehäufterem Auftreten von Salvarsanschädigungen, vor allem solchen schwereren Grades, wie es in den letzten Jahren besonders nach Anwendung ausländischer Salvarsanpräparate nicht selten beobachtet wurde [*Ormsby* und *Mitchell*, *Queyrat*¹⁾, *Cousin*, *Oltramare*, *Spillmann*, *de Myttenaere*, *Cheinis*, *Eschbach*, *van der Valk*, *Reif*, *Goedhart*, *van Asselt*, *Nardelli*, *Bertaccini* u. a.], kann die Ursache naturgemäß nicht in einer durch den Krankheitsprozeß oder andere interkurrierende Faktoren bedingten individuellen Überempfindlichkeit der Patienten gesucht werden, vielmehr trägt hier offenbar das betreffende Präparat, vielleicht die Beimengung toxischer Stoffe, die Schuld an den Vergiftungserscheinungen. Zahlreiche Autoren bemühten sich, durch vergleichende biologische Untersuchungen der bei der Salvarsansynthese entstehenden Zwischen- und Nebenprodukte die für die gesteigerte Toxizität mancher Herstellungsnummern verantwortliche Substanz ausfindig zu machen.

Wie in dem folgenden, die Chemie der Arsenobenzolverbindungen behandelnden Abschnitt dieses Handbuches (daselbst siehe auch Literatur) des näheren auseinandergesetzt wird, ist die technische Herstellung dieser Substanzen eine außerordentlich komplizierte [vgl. auch *Kober*¹⁾, *Myers*⁴⁾ u. a.]. Da das Salvarsan und seine Derivate im Gegensatz zu den Arsinsäuren und Arsinoxyden keine kristallinen Substanzen sind, besteht die Schwierigkeit bei ihrer Synthese vor allen Dingen in der Vermeidung und Abtrennung therapeutisch wertloser Nebenprodukte, die zum Teil eine höhere Giftigkeit als das Salvarsan besitzen und außerdem unter Umständen die Labilität des Präparates selbst erhöhen. Diese störenden, zum Teil toxi-

sehen Beimengungen, welche sich, wie schon die vergleichende Betrachtung der Analyse verschiedener Operationsnummern zeigt, auch bei strengster Beachtung sämtlicher Kautelen nie ganz vermeiden lassen, wechselt je nach der gewählten Darstellungsmethode und den dabei zur Verwendung kommenden Fällungsmitteln usw. in quantitativer und auch in qualitativer Hinsicht.

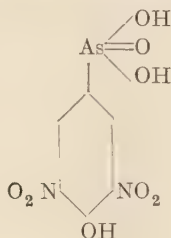
Die verschiedenen, zum Teil gut brauchbaren Verfahren zur Synthese des Salvarsans stimmen darin überein, daß zunächst die 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure dargestellt und daraus dann durch allmähliche oder direkte Reduktion das Dioxydiamidoarsenobenzol bzw. dessen Chlorhydrat gewonnen wird. Um zu der Nitrooxyphenylarsinsäure zu gelangen, sind verschiedene Wege angegeben worden, von denen hier nur die hauptsächlichsten wegen der dabei in Frage kommenden Verunreinigungen kurz erwähnt seien.

Das erste Verfahren [*Ehrlich* und *Bertheim*⁴⁾), *Kahn*], von dem zwei verschiedene Modifikationen im Gebrauch sind, nimmt seinen Ausgangspunkt vom Anilin. In dem einen Fall wird dieses durch Zusatz von Arsensäure (As_2O_5) und Kochen



Di-4-aminodiphenylarsinsäure

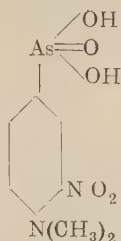
(*Béchamp's* Kondensationsverfahren), bei dem anderen Vorgehen auf dem Umwege über Acetanilid, Nitroacetanilid, Paraacetphenylendiamin, aus dem durch Zusatz von arseniger Säure (As_2O_3) Acetylarsanilat entsteht, in Paraarsanilsäure übergeführt. Bei beiden Modifikationen können störende Nebenprodukte entstehen, im ersten Falle sekundäre Arsanilsäure (Di-4-amidodiphenylarsinsäure), im zweiten Fall Teer-



3,5-Dinitro-4-oxyphenylarsinsäure

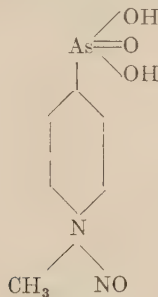
derivate und Diazokörper, deren Entfernung für das weitere Vorgehen unbedingtes Erfordernis ist. Aus der Paraarsanilsäure kann die Nitrooxyphenylarsinsäure durch

Nitrieren entweder der daraus durch Diazotieren dargestellten Paraoxyphenylarsinsäure (dabei aber häufig Bildung der Dinitroverbindung) oder der entsprechenden Oxalylparaarsanilsäure gewonnen werden. Bei der zweiten Methode (Farbwerke Höchst a. M.) wird vom Phenol ausgegangen, das mit Arsensäure (As_2O_5) versetzt und so in Paraoxyphenylarsinsäure übergeführt wird; durch Zusatz eines Gemisches von Salpeter- und Schwefelsäure entsteht dann die gewünschte Nitrooxyphenylarsinsäure. Durch zu starke Nitrierung bildet sich hier die entsprechende Dinitroverbindung (3,5-Dinitro-4-oxyphenylarsinsäure). Die dritte Darstellungsweise der Nitrooxyphenylarsinsäure (*Karrer*) geht vom Dimethylanilin aus, das durch Zusatz von Arsen-trichlorid (AsCl_3) in Paradimethylaminophenylarsinchlorid, weiterhin durch Oxydation in Paradimethylaminophenylarsinoxyd und Paradimethylaminophenylarsinsäure, sodann mittels Salpetersäure in 3-Nitro-4-dimethylaminophenylarsinsäure und schließlich durch Zugabe von Natronlauge in 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure übergeführt wird. Hier sind Verunreinigungen mit der Nitro-dimethylaminoverbindung



3-Nitro-4-dimethylaminophenylarsinsäure

möglich, aus der sich dann bei der zum Schluß stattfindenden Reduktion mittels Natriumhydrosulfit 4,4'-Tetramethyl-3,4'-3'-4'-Tetraminoarsenobenzol bildet. Wird die Nitrierung der Paradimethylaminophenylarsinsäure mit zu verdünnter Salpetersäure vorgenommen, so entsteht 4-Methylnitrosoaminophenylarsinsäure. Ein viertes Ver-

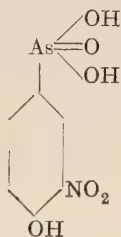


4-Methylnitrosophenylarsinsäure

fahren (*Bart*) besteht darin, daß man, vom Acetanilid ausgehend, durch Halogen-substitution zum Parabrom- oder Parachloracetanilid und von da durch Reduktion, durch Diazotieren, durch Einwirken von Arsensäure (As_2O_5) und Nitrieren zur Parabrom- bzw. Parachlormetanitrophenylarsinsäure gelangt, die dann durch hydrolytische Abspaltung des Halogens in die Nitrooxyphenylarsinsäure übergeführt wird. Bei nicht vollständiger Ersetzung der Halogenatome durch die Hydroxylgruppe ist es hier denkbar, daß das nicht vollständig umgewandelte Ausgangsprodukt als Bei-

mengeung im Endprodukt enthalten ist, welches folglich anstatt der Hydroxylgruppe Halogen enthält, daß also Mono- und Dihalogenverbindungen des Salvarsans entstehen, welche eine größere Toxizität besitzen als das halogenfreie Präparat. Außerdem kann man sich aber auch vorstellen, daß die neben der Nitroxyphenylarsinsäure noch vorhandene halogenhaltige Verbindung das Halogen während der folgenden Manipulationen abspaltet und daß dann dieses als solches zur Wirkung gelangt.

Die Reduktion der Nitrooxyphenylarsinsäure zur Salvarsanbase kann entweder



3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure

allmählich über 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure, 3-Amino-4-oxyphenylarsinoxyd mit Hilfe von schwefliger Säure bei Gegenwart von etwas Jodwasser als Katalysator und mit Natriumamalgam oder direkt mittels Natriumhydrosulfit ($\text{Na}_2 \text{S}_2 \text{O}_4$) oder unterphosphoriger Säure ($\text{H}_3 \text{PO}_2$) und Jodwasserstoff erfolgen. An Nebenprodukten können hierbei vor allen Dingen schwefel- oder phosphorhaltige Verbindungen sowie Substanzen vom Typus der Arsinsäuren oder Arsinoxyde auftreten. Die freie Salvarsanbase ist ein gelbes, in verdünnter Salzsäure, in wässrigen Lösungen kaustischer Alkalien und in Alkohol leicht lösliches, in Wasser und Äther unlösliches Pulver. Aus alkalischer Lösung wird sie durch Essigsäure ausgefällt. Nach vollständiger Trocknung wird der freien Salvarsanbase Methylalkohol und nach gründlicher Mischung die genau berechnete Menge Salzsäure in Methylalkohol zugefügt; nach Filtrieren wird die Lösung unter starkem Rühren in reinen Äther gegossen. Der sich dabei bildende Niederschlag, das Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzols, wird auf einem starken Filter gesammelt, mit Äther gewaschen und vier bis fünf Tage in den Vakuumapparat gebracht, sodann in Ampullen abgefüllt. Das derart erhaltene Salvarsan ist ein gelbes und bei richtiger Aufbewahrung (Ampullen mit indifferentem Gas) haltbares Pulver, das sich in kaltem Wasser, in Methylalkohol usw. gut löst. Die wässrige Lösung ist lackmus-sauer und bläut rotes Congopapier; beim Stehen an der Luft findet eine langsame Zersetzung statt, wobei die ursprüngliche gelbe Lösung infolge von Oxydations- und Kondensationsvorgängen eine rote oder braune Farbe annimmt. Alkalisierte Lösungen zersetzen sich dagegen rasch, wobei auch eine braune Verfärbung auftritt; die dabei stattfindenden chemischen Umsetzungen bestehen wohl in einer durch Oxydation bedingten Zertrümmerung des Moleküls, wobei sich Arsinoxyd, Aminophenylarsinsäure, Aminophenol usw. bilden.

Was die Darstellung der übrigen Salvarsanpräparate und die in ihnen enthaltenen Verunreinigungen anlangt, so wurde bereits oben (siehe S. 112) auf die wechselnde Zusammensetzung der verschiedenen Handelsprodukte des Neosalvarsans und die dadurch bedingten Unterschiede hinsichtlich der Toxizität und Heilkraft hingewiesen. Dasselbe gilt nach den in den chemischen

Analysen zutage tretenden Abweichungen mehr oder weniger offenbar auch für die anderen in den Amidogruppen substituierten Arsenobenzolderivate (Sulfarsenol, Sulpharsphenamin, Zuckersalvarsane usw.). Eingehende vergleichende biologische Untersuchungen liegen indessen darüber noch nicht vor. Auch bei den Metallsalvarsanen ist in Anbetracht ihrer außerordentlich komplizierten Herstellung die Beimengung unerwünschter Neben- und Zwischenprodukte naturgemäß nicht auszuschließen.

Auf Grund der Resultate seiner Heilversuche und Toxizitätsprüfungen nahm Ehrlich²³⁾ an, daß die nach Salvarsaninjektionen auftretenden toxischen Erscheinungen — soweit individuell disponierende Momente als Ursache der Schädigung auszuschließen sind — auf einem Gehalt der Injektionsflüssigkeit an Paraoxymetaaminophenylarsinoxyd, das nach seinen Untersuchungen sechs- bis zehnmal giftiger ist als Salvarsan, beruhen. Eine Stütze für diese Interpretation sah er insbesondere auch in dem Umstand, daß derartige Intoxikationserscheinungen zur Zeit der intramuskulären Injektion des Salvarsans so gut wie unbekannt waren und erst einsetzten, als die intravenöse Applikationsmethode allgemein durchgeführt wurde. Wie nämlich vergleichende Toxizitätsprüfungen an Kaninchen, denen die verschiedenen Substanzen intravenös injiziert wurden, zeigten, rufen Salvarsan und ebenso Arsenophenylglycin keinerlei lokale Störungen an der Injektionsstelle (Ohrvene) hervor (s. Fig. 3). Dagegen verursachte die Einspritzung schon dünner Lösungen der entsprechenden Arsinoxyde (Paraoxymetaaminophenylarsinoxyd, Phenylglycinarsoxyd) starke Schwellung des Ohres, die Ehrlich²³⁾ auf eine Fixation der Substanzen von seiten der Gefäßwand zurückführte. Nach Ehrlich²³⁾ würde also bei der intramuskulären Methode das schädliche Agens gewissermaßen am Orte der Injektion abfiltriert, so daß es nicht zur allgemeinen Wirkung gelangen kann.

Wenn auch zweifellos in einzelnen Fällen (z. B. Eitner) durch derartige, z. B. infolge Stehens an der Luft mehr oder weniger vollständig zersetzte Salvarsanlösungen Vergiftungserscheinungen beobachtet wurden, so ist es doch nicht angängig, auf diese Weise die nach Anwendung bestimmter Herstellungsnummern der Arsenobenzolpräparate trotz einwandfreier Technik in größerem Umfange beobachteten Intoxikationen zu erklären. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß das Stehenlassen der Salvarsanlösungen bei Luftzutritt erst nach längerer Zeit zu einer Vermehrung der Toxizität führt. Ferner spricht gegen die auch von anderen Autoren [Queyrat¹⁾ 2), Cousin, de Myttenaere, J. M. Smith] vertretene Anschauung, daß der übermäßige Arsinoxydgehalt der betreffenden



Fig. 3. Kaninchen (Anfangsgewicht 2300 g, Endgewicht 3000 g), erhielt alle 2 Tage 0·025 bis 0·05 g Alt-salvarsan, im ganzen 65 Einspritzungen (Gesamtmenge 6·85 g = 2·6 g pro Kilogramm) in die Ohrvenen (keinerlei Entzündungen oder Nekrosen).

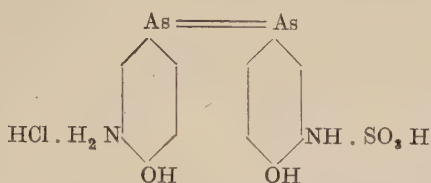
Handelsprodukte das ausschlaggebende Moment darstellt, die Tatsache, daß das Paraoxymetaaminophenylarsinoxid nach den Untersuchungen von *Ehrlich* und *Hata* nicht nur sechs- bis zehnmal giftiger, sondern mindestens auch fünfmal wirksamer als das Dioxydiamidoarsenobenzol ist [siehe auch *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁴⁾, *Voegtlin* und *Smith*²⁾, *Myers*⁴⁾]. Nach den experimentell-therapeutischen Versuchen von *Levaditi* und *Twort*, *Levaditi* und *Arzt*, *Neufeld* und *Boecker*, *Marinesco*, *Marinesco* und *Minea*²⁾, *Stühmer*³⁾ u. a., sowie insbesondere nach den neueren Untersuchungen von *Voegtlin* und *Smith*²⁾ sowie *Simić*, auf welche im folgenden Abschnitt bei Besprechung der Heilwirkung des Salvarsans zurückzukommen sein wird, ist sogar anzunehmen, daß die im Organismus erfolgende Umwandlung des Dioxydiamidoarsenobenzols und seiner Derivate in das Paraoxymetaaminophenylarsinoxid für die Entfaltung der parasitociden Wirkungen wesentlich ist. Weiterhin hat es sich aber gezeigt, daß manche Salvarsanoperationsnummern trotz einwandfreier chemischer Zusammensetzung bei der biologischen Prüfung im Tierversuch sich als außerordentlich toxisch erwiesen, während umgekehrt andere Salvarsanproben trotz erheblichen Arsinoxidgehaltes keine erhöhte Giftigkeit zeigten. Es besteht also keine Parallelität zwischen der in den Salvarsanpräparaten enthaltenen Arsinoxidmenge, die bei den Handelsprodukten zwischen 0.5 und 5% schwankt, und ihrer Verträglichkeit für den tierischen und menschlichen Organismus [*Raiziss* und *Proskouriakoff*, Reports of the special committee No. 1, *Myers*³⁾ ⁴⁾, *Hunt*]). Endlich sprechen auch die pharmakologischen Untersuchungen gegen die ursächliche Bedeutung des Arsinoxides für das Zustandekommen der akuten Salvarsanschädigungen. Wie nämlich *Jackson* und *Smith* sowie *Jeanseime* und *Pomaret*³⁾ nachgewiesen haben, bewirken das Paraaminophenylarsinoxid und auch die Paraoxymetaaminophenylarsinsäure selbst in stark toxischer Dosis keine Blutdrucksenkung, wie das Salvarsan, sondern eine recht beträchtliche Blutdrucksteigerung, verbunden mit einer Verlangsamung und Verstärkung des Herzschlages.

Was die sonstigen in den Handelsprodukten des Salvarsans und seiner Derivate vorkommenden chemisch feststellbaren Beimengungen anlangt, so ist deren Quantität, wie insbesondere *Myers*³⁾ ⁴⁾ hervorhebt, so gering, daß sie keinesfalls die toxischen Wirkungen mancher Operationsnummern erklären könnten.

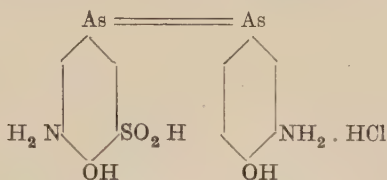
Zu erwähnen wäre hier zunächst der Methylalkohol, der aber nur in Mengen bis höchstens 2% im käuflichen Salvarsan enthalten ist [*Kober*²⁾, *Myers*³⁾ ⁴⁾].

Sodann wurden von *Ehrlich* und *Bertheim*⁴⁾, *Strzyzowski*¹⁾, *Fargher* und *Pyman*, *Myers* und *Du Mez*, *Hunt*, *King*, *Christiansen*⁴⁾, *Raiziss* und *Falkov* (siehe auch Reports of the Special Committee No. I) in den Salvarsanprodukten Schwefelverbindungen des Arsenobenzols nachgewiesen. So stellten *Fargher* und *Pyman* [siehe auch *Christiansen*⁴⁾] fest, daß Lösungen von

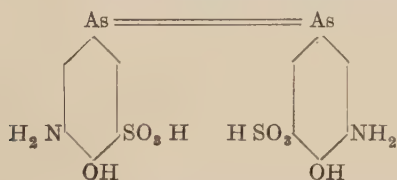
Salvarsan in Methylalkohol eine Substanz absetzen, welche sie als das Monochlorhydrat der Monosulfaminsäure des Dioxydiamidoarsenobenzols betrachten. *King* fand, als eine öfters vorkommende Verunreinigung des Handelssalvarsans, das Mono-



Monochlorhydrat der Monosulfaminsäure des Dioxydiamidoarsenobenzols



Monochlorhydrat der Dioxydiamidoarsenobenzolmonosulfinsäure



Monochlorhydrat der Dioxydiamidoarsenobenzolsulfosäure

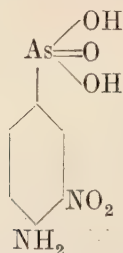
chlorhydrat der Dioxydiamidoarsenobenzolmonosulfinsäure. Die häufigste schwefelhaltige Verunreinigung ist jedoch nach Angabe dieses Autors das Monochlorhydrat der Dioxydiamidoarsenobenzolsulfosäure in Verbindung mit wechselnden Mengen von Sulfat der Salvarsanbase. Nach *King* wirkt eine Reduktion der basischen Eigenschaften des Salvarsans durch Einführung von Sulfin- oder Sulfogruppen dys-therapeutisch, und zwar erhöht nach seinen Angaben die Sulfogruppe die Toxizität des Arsenobenzolmoleküls in stärkerem Maße als die Sulfingruppe; allerdings ist diese durch Sulfo- und Sulfingruppen bewirkte Steigerung der Giftigkeit und die damit verbundene Verschlechterung des chemotherapeutischen Index nicht so erheblich wie bei Einführung von Carboxylgruppen in das Salvarsanmolekül [*Karrer*^{4a}].

Nach den Untersuchungen von *Raiziss* und *Falkov* über die chemische Zusammensetzung des Neosalvarsans besteht außerdem noch die Möglichkeit, daß Schwefel am Arsen verankert ist (z. B. in Form von Paraoxy-metaaminophenylarsinsulfid; vgl. auch *Hunt*). Die Giftigkeit dieser im Salvarsan in wechselnden, aber geringen Mengen vorhandenen schwefelhaltigen aromatischen Verunreinigungen ist im allgemeinen zwar erheblich größer, ihre therapeutische Wirksamkeit geringer als diejenige des Dioxydiamidoarsenobenzols (*Hunt*, *King*); die Vergiftungssymptome dieser Schwefelverbindungen weichen jedoch ebenso, wie diejenigen des Arsinoxydes sehr wesentlich von dem Bilde der Salvarsanintoxikation ab (*Hunt*). Auch konnte nach den Untersuchungen des

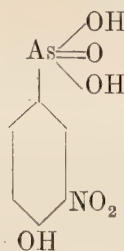
British special committee (Report No. I) bei den verschiedenen Salvarsanpräparaten kein Zusammenhang zwischen Schwefelgehalt und Verträglichkeit festgestellt werden.

Wesentlich toxischer als das Salvarsan sind jedoch dessen Halogenverbindungen (*Ehrlich* und *Hata*); eine Beimengung dieser Substanzen in nennenswerter Menge kommt jedoch bei den üblichen Darstellungsverfahren des Salvarsans nicht in Frage. Auch die in den Handelspräparaten der Arsenobenzolderivate enthaltenen anorganischen Verunreinigungen (anorganische Arsen- und Schwefelverbindungen, Kochsalz, Salzsäure) spielen in Anbetracht ihrer sehr geringen Menge bezüglich der Toxizität des betreffenden Produktes sicherlich keine Rolle [*Hunt, Myers*^{3) 4)}].

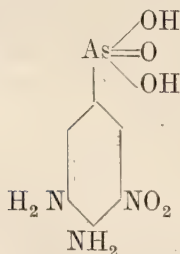
Hinsichtlich der Beeinflussung der Verträglichkeit der Arsenobenzolpräparate durch beigemischte Nitroderivate der Phenylarsinsäure haben *Jackson* und *Smith* ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen angestellt. Es zeigte sich jedoch, daß die Paraaminometanitrophenylarsinsäure (vgl. auch *Schamberg, Raiziss* und *Kolmer*), die Paraoxymetanitrophenylarsinsäure, die 3-Nitro-4.5-aminophenylarsinsäure und die 3.5-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure beim Hunde selbst in stark toxischen Dosen (0.5 g pro Kilogramm



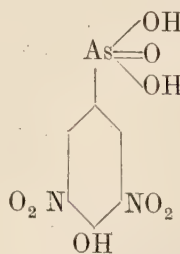
Paraaminometanitrophenylarsinsäure



Paraoxymetanitrophenylarsinsäure



3-Nitro-4.5-aminophenylarsinsäure

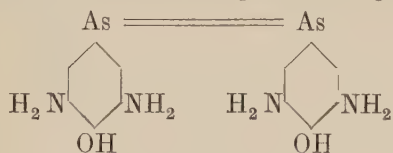


3.5-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure

Körpergewicht) keine der Salvarsanintoxikation entsprechenden Zirkulationsstörungen hervorrufen. Dagegen bewirkten die genannten Substanzen eine tiefgelbe Verfärbung der Haut, des Subcutangewebes und der Schleimhäute.

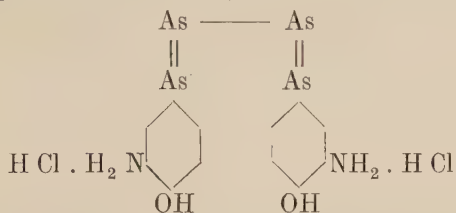
Durch vergleichende Analyse des Stickstoff- und Arsengehaltes in biologisch einwandfreien und in toxischen Fabrikationsnummern des Sal-

varsans suchten *Raiziss* und *Proskouriakoff* [siehe auch *Raiziss* und *Gavron*¹⁾] festzustellen, ob etwa die Vermehrung der Amidogruppen im Arsenobenzolmolekül eine höhere Toxizität der Präparate bedingt, da derartige Verbindungen, wie z. B. das Tetraminodioxyarsenobenzol eine gegenüber dem Salvarsan gesteigerte Toxizität aufweisen [*Kolle* und *Schlossberger*²⁾, *Kolle* und *Leupold*, *Schlossberger* und *Hundeshagen*, *Myers*³⁾, *Raiziss*, *Schamberg* und *Kolmer*]. Die genannten Autoren konnten indessen aus der chemischen Zusammensetzung schlecht verträglicher Salvarsanpräparate keine Anhaltspunkte in dieser Richtung gewinnen. Die pharmakologischen Untersuchungen

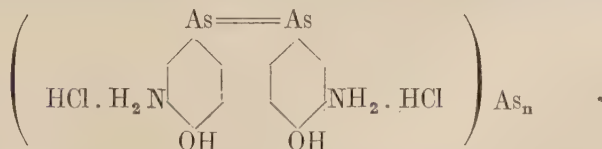


Tetraminodioxyarsenobenzol

von *Jackson* und *Smith* mit dem Tetraminodioxyarsenobenzol ergaben zudem, daß selbst hohe Dosen (0.07 g pro Kilogramm Körpergewicht intravenös) dieses Präparates beim Hunde keine dauernde Blutdrucksenkung im Körperkreislauf wie das Salvarsan in derselben Dosierung hervorruft. Andererseits erfährt nach den Untersuchungen von *Hunt* [siehe auch *Raiziss* und *Proskouriakoff*, *Christiansen*¹⁾ 2)] die Verträglichkeit des Salvarsans durch beigemengte, mit vier aneinandergereihten Arsenatomen ausgestattete Polyarsenoverbindungen (erhöhter Arsengehalt des Präparates), denen die in beifolgender Formel wiedergegebene Konstitution vindiziert wird (siehe auch D. R. P. 270.254 [Farbwerke Höchst]), keine Herabsetzung.



Dasselbe gilt auch für die sogenannten Salvarsanpolyarsenite, die durch Reduktion der 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure in Gegenwart von Natriumarsenit durch Natriumhydrosulfid entstehen. Nach *Christiansen*⁵⁾ ist ihre Zusammensetzung sehr wechselnd; es kommt ihnen etwa die folgende Formel zu:



Ihre Toxizität ist etwa gleich derjenigen des Salvarsans.

Zusammenfassend läßt sich über die Frage, inwieweit die Beimengung chemischer Abbau- und intermediärer Produkte, die von der Darstellung

herrühren, und inwieweit Unterschiede der Salvarsanpräparate, die wir in Ermangelung exakter struktureller Vorstellungen als physikalisch-chemische bezeichnen, an der Toxizität der einzelnen Operationsnummern ein und desselben Salvarsanpräparates beteiligt sind, folgendes sagen:

Da die Synthese der Salvarsanpräparate in Anbetracht der höchst komplizierten Herstellungsweise, wie auch die chemische Analyse zeigt, nicht immer vollkommen gleichartig gelingt, und da schon kleine Abweichungen der Darstellungsmethode Giftigkeitsunterschiede zur Folge haben, so ist die Annahme des Auftretens von Zersetzungsstoffen, d. h. von giftigen intermediären Produkten in kleinster Menge keineswegs auszuschließen. Daß derartige Beimengungen durch die chemische Analyse nicht gefunden werden können, ist ohne weiteres klar, wenn man bedenkt, in wie kleinen Mengen Arsenverbindungen für den tierischen Körper giftig sein können. Andererseits ist neben der Annahme einer Beimengung von chemischen, wenn auch heute durch exakte Untersuchung noch nicht eruierbaren Substanzen das Vorhandensein von Veränderungen der einzelnen Salvarsanoperationsnummern, die wir als chemisch-physikalische bezeichnen, die letzten Endes wohl aber auch auf chemischen Unterschieden beruhen, sehr wohl in Rechnung zu stellen [siehe insbesondere *Luithlen*, Reports of the special committee No. I, *Myers*³⁾⁴⁾, *Hunt*, *Schamberg*, *Kolmer*, *Raiziss* und *Weiss*, *Browning*⁴⁾ u. a.].

Neben den bereits angeführten Gründen (siehe S. 109) spricht insbesondere auch die von *Luithlen* hervorgehobene Tatsache, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol als Dichlorhydrat oder als Dinatriumsalz dieselben pharmakologischen Wirkungen, wenn auch in verschiedener Intensität, hervorruft, sowie der Umstand, daß die nach toxischen Salvarsangaben beim Versuchstier eintretenden Vergiftungserscheinungen eine ziemliche Übereinstimmung mit den beim Menschen gelegentlich zu beobachtenden akuten Schädigungen aufweisen, in diesem Sinne.

Immerhin fehlen aber auch für diese Annahme, daß die Verträglichkeit bzw. die Giftigkeit einzelner Operationsnummern allein oder vorwiegend durch die physikalischen Eigenschaften der Lösungen bedingt sind, die sicheren Beweise. Da es eine Würde auch hierfür feststehen, daß es nur durch biologische Untersuchung gelingt, chemisch-physikalische Unterschiede der einzelnen Präparate in bezug auf Verträglichkeit und Giftigkeit nachzuweisen.

C. Toxizität des Salvarsans und seiner Derivate für Versuchstiere.

Wenn man chemische Stoffe, die in reinster Form dargestellt werden können, dem Tierkörper parenteral zuführt, so zeigt sich, daß schon kleine, scheinbar unerhebliche Änderungen in der Versuchs-

anordnung einen Einfluß auf die zwischen Pharmakon und Organismus sich abspielende Reaktion bzw. auf die Verträglichkeit und Giftwirkung der Substanz ausüben können, ohne daß wir immer die eigentliche Ursache dafür anzugeben imstande sind. In noch erhöhtem Maße gilt dies naturgemäß, wenn es sich um die Ermittlung der erträglichen oder giftigen Menge solcher Substanzen handelt, die, wie gerade die Arsenobenzolderivate, infolge mangelnden Kristallisationsvermögens chemisch nicht absolut rein und auch trotz größter Genauigkeit in der Innehaltung der Vorschriften nicht immer absolut gleichmäßig hergestellt werden können, und deren Lösungen infolge ihrer geringen Haltbarkeit und ihres kolloidalen oder semikolloidalen Charakters äußeren Einflüssen der verschiedensten Art in erhöhtem Maße unterworfen sind. Es ist daher verständlich, daß die Untersuchungen, welche im Anschluß an die Arbeiten *Ehrlichs* und seiner Mitarbeiter von zahlreichen Autoren zur Bestimmung des Giftwertes des Salvarsans und seiner Abkömmlinge unternommen wurden, in ihren Ergebnissen zum Teil gewisse Unterschiede aufweisen. Wenn wir auch durch die experimentelle Forschung zahlreiche Momente kennen gelernt haben, welche die Verträglichkeit der Salvarsanpräparate für den Tierkörper in dieser oder jener Richtung beeinflussen, so ist es doch in Anbetracht unserer Unkenntnis über die feineren, im Organismus sich abspielenden Vorgänge nicht möglich, einen unter Beachtung ganz bestimmter Kautelen absoluten Giftigkeitswert dieser Substanzen aufzustellen.

Die Bedeutung der Toxizitätsprüfung an Tieren speziell für die chemotherapeutischen Untersuchungen mit Arsenobenzolderivaten liegt vielmehr darin, daß sie zusammen mit dem Heilversuch einen brauchbaren Maßstab für die vergleichende Bewertung der verschiedenen Abkömmlinge des Arsenobenzols hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit zu therapeutischen Zwecken und derart die nötige Grundlage für eine weitere Verbesserung und Entgiftung dieser Heilmittel bildet. Vorbedingung ist dabei entsprechend dem Gesagten, daß sowohl die mit verschiedenen Substanzen durchgeführten Giftigkeitsbestimmungen ebenso wie die entsprechenden Heilversuche unter denselben Bedingungen an möglichst großen Tierreihen angestellt werden, da naturgemäß nur auf diese Weise vergleichbare Werte zu erhalten sind. Ferner sind Toxizitätsprüfungen, wenn sie an einer größeren Zahl von Tieren mit bestimmten Grenzdosen (Schwellenwerten) ausgeführt werden, für die Kontrolle des Betriebes der Salvarsanherstellung im großen notwendig. Es gelingt so, zu giftige Präparate zu erkennen, andererseits aber auch eine konstante Giftwirkung, welche Vorbedingung für die therapeutische Wirksamkeit ist, festzustellen (vgl. S. 233).

Neben der chemischen Zusammensetzung der verschiedenen Arsenobenzolpräparate und den in den vorhergehenden Abschnitten der vorliegenden zusammenfassenden Darstellung aufgeführten, den physikalischen Zustand ihrer Lösungen, ihre Verteilung und Retention im Organismus beeinflussenden

Momenten werden, wie die experimentelle und klinische Erfahrung gezeigt hat, die pharmakodynamischen und toxischen Wirkungen, welche das Salvarsan und seine Derivate im normalen und im infizierten Organismus entfalten, noch durch eine Reihe verschiedener äußerer Faktoren bestimmt.

Zunächst ist die Wirkungsweise der Arsenobenzolabkömmlinge von der zu den Versuchen benutzten Tierart sowie von der Rasse, dem Alter [Roth⁷⁾], dem Gesundheits- und Ernährungszustand [Ehrlich²⁰⁾, Hooper, Kolls und Wright, Myers³⁾, Jacobsohn und Sklarz¹⁾ u. a.] und dem Gewicht der einzelnen Tiere abhängig. Ebenso wie andersartigen chemischen Substanzen gegenüber, so ist auch gegenüber dem Salvarsan und seinen Derivaten die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten — von den individuellen Unterschieden ganz abgesehen — eine sehr wechselnde, d. h. die Organotropie des Mittels stellt keinen für alle Tierarten, einschließlich des Menschen konstanten Wert dar [Ehrlich und Gonder²⁾, Ritz²⁾, Kolle⁵⁾ u. a.]. Es ist daher nicht möglich, aus den bei einer Tierart gefundenen Werten durch rechnerische Kalkulation, wie dies schon vielfach versucht wurde, die toxische, erträgliche oder therapeutisch wirksame Dose für eine andere, auch verwandtschaftlich nahestehende Spezies genau zu bestimmen, vielmehr müssen diese Mengenverhältnisse für jede Tierart experimentell gesondert, und zwar, um die individuellen und Rassenunterschiede auszuschließen, an einem großen Tiermaterial festgestellt werden.

Die Unterschiede in der Giftwirkung eines Präparates bei verschiedenen Tierarten, bezogen auf die Menge pro Kilogramm Körpergewicht, gehen offenbar sogar so weit, daß z. B. fehlerhafte Salvarsanpräparate, die bei der einen Tierart schon in geringer Menge toxische Symptome auslösen, von einer anderen Spezies in den üblichen Dosen unter Umständen ertragen werden, während bei anderen Fabrikationsnummern das Verhältnis ein umgekehrtes sein kann [siehe Luithlen und Mucha, Queyrat³⁾, Cheinisse¹⁾, Reports of the special committee No. I]. Bei ausgewachsenen Individuen einer und derselben Tierart geht, wenn man von individuellen Ausnahmen absieht, die Toleranz dem Körpergewicht im allgemeinen zwar annähernd parallel. Trotzdem wird man aber, besonders bei vergleichenden Untersuchungen, zweckmäßig möglichst gleich schwere und gleich alte, unter denselben zuträglichen Bedingungen gehaltene Tiere zu den Versuchen benutzen. Schwächliche, schlechtgehaltene sowie trächtige Tiere zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Arsenobenzolpräparate und sind daher für vergleichende Toxizitätsprüfungen nicht brauchbar [Ehrlich²⁹⁾, Kolle und F. Leupold, Hooper, Kolls und Wright, Lake, Pomaret und Benoit]. Nach den der amerikanischen offiziellen Prüfungsvorschrift für Salvarsanpräparate zugrunde liegenden Untersuchungen von Roth¹⁾ sowie Lake sollen sich weiße Ratten am besten eignen, da bei ihnen im Vergleich mit anderen Tierarten (Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse) die individuellen Resistenzunterschiede am wenigsten stark ausgesprochen sind. Ehrlich, Kolle und andere haben die weißen Mäuse als Tierart der Wahl

in erste Linie gestellt. Für genaue Untersuchungen der Toxizität und der Verträglichkeit empfiehlt sich aber aus den dargelegten Gründen die Heranziehung mehrerer Tierarten zu den Versuchen.

Vor allen Dingen spielen aber bei der Prüfung der toxischen und therapeutischen Wirkung der aromatischen Arsenverbindungen, wie zum Teil schon aus den Ausführungen in den vorigen Abschnitten hervorgeht, die Reaktion, die Konzentration und das Alter der einverleibten Lösung, die Zusammensetzung des Lösungsmittels sowie die Art und Schnelligkeit der Applikation eine wesentliche Rolle. Die meisten Untersucher beschränkten sich bei ihren Versuchen auf einzelne Tiere, denen sie intravenös, intramuskulär oder sonstwie das Mittel zuführten. Außerdem wurden teils schwächer, teils stärker konzentrierte, nach den verschiedensten Verfahren bereitete Lösungen verwendet. Während z. B. manche Autoren bei der Bestimmung der toxischen Dose des Dioxydiamidoarsenobenzoldichlorhydrates das Pulver zunächst in einer geringen Menge Methylalkohol anlösten und dann, davon ausgehend, mit Wasser, mit 0.6 bis 0.9%iger Kochsalzlösung, mit verschieden konzentrierter Zuckerlösung, mit Öl oder Serum die zur Injektion bestimmten Verdünnungen des Präparates bereiteten, verzichteten andere Autoren auf den Gebrauch von Methylalkohol, lösten vielmehr das Salvarsanpulver direkt in Wasser, Kochsalzlösung usw. Die meisten dieser Prüfungsergebnisse stimmen infolge der abweichenden Bedingungen auch vielfach nicht überein. Erheblichen Unterschieden in den Resultaten begegnet man auch bei den zur Bestimmung der Toxizität der in Alkali gelösten Salvarsanpräparate von zahlreichen Autoren angestellten Untersuchungen, weil hier als weiterer variabler Faktor der Alkalizusatz in Betracht kommt, welcher zur Entstehung von Mono- oder Dinatriumsalzen oder Mischungen beider führt. Auch die Ergebnisse der Prüfungen der sonstigen Salvarsanzubereitungen und Salvarsanderivate an einer und derselben Tierart weisen teilweise recht erhebliche Divergenzen auf, welche zum größten Teil auf derartige Verschiedenheiten der Methodik zurückzuführen sind. Daneben spielen Versuchsfehler, welche häufig nicht als solche erkannt werden, eine Rolle. Daß manche Autoren mit an sich ungeeigneten, z. B. chemisch veränderten oder zersetzten, oder mangelhaften, d. h. infolge chemischer Ursachen apriorigiftigen Arsenobenzolpräparaten abweichende Resultate erhalten haben, ist kein Grund, die Zuverlässigkeit der Toxizitätsprüfungen anzuzweifeln.

In Anbetracht aller dieser die Toxizität und die therapeutischen Eigenschaften der Salvarsanpräparate wesentlich beeinflussenden Unterschiede zwischen den von den einzelnen Autoren zu ihren Prüfungen gewählten Methoden sind die meisten dieser Untersuchungsergebnisse, welche zudem größtenteils ohne nähere Angabe der Technik veröffentlicht wurden, für eine vergleichende Beurteilung nur in beschränktem Umfange oder garnicht zu verwerten.

Die Abhängigkeit der Toxizität des Altsalvarsans von der Zubereitung und der Konzentration der Lösung geht aus den beiden nachfolgenden Tabellen 1 und 2, in welchen die Feststellungen einer Reihe Autoren über-

TABELLE 1.

Toxizität des Dioxydiamidoarsenobenzoldichlorhydrates für Kaninchen und Hunde bei intravenöser Injektion [toxische bzw. erträgliche Dose in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht^{*)}].

Autor	Tierart	Verdünnungsflüssigkeit	Konzentration der injizierten Lösung	Erträgliche bzw. toxische Dose pro kg	Bemerkungen
Hering	Kaninchen	physiologische Kochsalzlösung	1 1/2 %	0.004 – 0.005 g	letale Dosis
..	..	phys. Kochsalzlösung + 2% $\frac{n}{10}$ Na OH (nach Fraenkel und Grouven)	1 1/2 %	0.0036 g
Auer ^{1) 2)}	..	physiologische Kochsalzlösung	1 1/2 %	0.004 g
..	..	physiologische Kochsalzlösung	0.1 %	0.022 g	gut erträgliche Dosis
Luithlen	..	physiologische Kochsalzlösung	1 1/2 % (?)	0.005 g	letale Dosis
Fleig ³⁾	..	0.9%ige Kochsalzlösung	0.15 %	0.19 g
..	..	0.6%ige ..	0.15 %	0.23 g
..	..	0.6%ige ..	0.2 %	0.166 g
..	..	0.9%ige ..	0.3 %	0.136 g
..	..	0.6%ige ..	0.3 %	0.14 g
..	..	0.7%ige ..	3.3 %	0.009 g
..	..	0.7%ige .. (angelöst mit Methylalkohol)	3.3 %	0.0081 g
..	..	destilliertes Wasser + Alkali nach Fraenkel und Grouven	0.5 %	0.0097 g
..	..	desgleichen (angelöst mit Methylalkohol)	0.5 %	0.0093 g

^{*)} Schwarz und Flemming⁴⁾ geben an, daß Kaninchen, denen sie zirka 0.16 g des Dioxydiamidoarsenobenzols in 1 l. iger, wässriger Lösung injizierten, sofort nach der Einspritzung starben. Eine Bestimmung der erträglichen Höchst-dose wurde nicht vorgenommen; die Feststellungen gestatten daher keine Parallellase.

Autor	Tierart	Verdünnungsflüssigkeit	Konzentration der einverleibten Lösung	Erträgliche bzw. toxische Dose pro kg	Bemerkungen
<i>Fleig</i> ⁶⁾	Kaninchen	4·5%ige Traubenzuckerlösung	0·15%	0·490 g	„ „
„	„	9·5%ige Milchzuckerlösung	0·15%	0·605 g	letale Dosis
„	„	10%ige Traubenzuckerlösung	0·15%	0·552 g	„ „
„	„	20%ige Milchzuckerlösung	0·15%	0·635 g	„ „
„	„	4·5%ige Traubenzuckerlösung	0·3%	0·451 g	„ „
„	„	9·5%ige Milchzuckerlösung	0·3%	0·560 g	„ „
„	„	10%ige Traubenzuckerlösung	0·3%	0·540 g	„ „
„	„	20%ige Milchzuckerlösung	0·3%	0·553 g	„ „
„	„	20%ige Traubenzuckerlösung	0·6%	0·451 g	„ „
„	„	20%ige Milchzuckerlösung	0·6%	0·443 g	„ „
<i>Schwartz und Fleming</i> ²⁾	Hund	destilliertes Wasser	2·5%	0·05 g	sofortiger Tod
<i>J. und L. Camus</i>	„	„ „	0·33%	0·053 g	„ „
<i>Hering</i>	„	physiologische Kochsalzlösung	0·5%	0·01 — 0·02 g	letale Dosis
„	„	phys. Kochsalzlösung + 2% $\frac{n}{10}$ Na OH (s. o.)	0·5%	0·013 g	„ „

TABELLE 2.

Toxizität des alkalisierten Dioxydiamidoarsenobenzols (Mono- oder Dinatriumsalz) für Kaninchen, Mäuse und Hunde bei intravenöser Injektion (toxische bzw. erträgliche Dose in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht).

Autor	Tierart	Verdünnungsflüssigkeit	Konzentration der einverleibten Lösung	Erträgliche bzw. toxische Dose pro kg	Bemerkungen
Hata (bei Ehrlich und Hata)	Kaninchen	destilliertes Wasser	—	0·1 g	Dosis tolerata
Schwartz und Fleming ²⁾	„	„ „	—	0·2 g
Hoke und Rihl ³⁾ 8)	„	—	—	0·204 g	letale Dosis
Kochmann	„	—	—	0·1 g
Hoppe u. Schreiber	„	—	—	0·15 g
Marschalkó und Veszprémi ¹⁾	„	—	—	0·1 g
Kersten ²⁾	„	—	1%	0·0875 g	Dosis tolerata
Mucha u. Ketron	„	—	1%	0·151 g
Castelli ³⁾	„	—	—	0·1 g
Hata und Shiga	„	—	—	0·1 g
Hata und Hirano	„	—	—	0·1 g
Pearce u. Brown ²⁾	„	—	—	zirka 0·1 g
Schamberg, Kolmer u. Raiziss ⁴⁾	„	destilliertes Wasser	0·6%	0·06— 0·08 g
Roth ¹⁾	„	„ „	—	0·06— 0·1 g
Kolle ⁵⁾	„	—	—	0·1 g

Autor	Tierart	Verdünnungsflüssigkeit	Konzentra- tion der einver- leibten Lösung	Erträgliche bzw. toxische Dose pro kg	Bemerkungen
<i>Willcox und Webster Fleig⁶⁾</i>	Kaninchen	—	—	0'1g	Dosis tolerata
„	„	0'9%ige Kochsalzlösung	0'15%	0'2—0'37g	akut let. Dosis
„	„	0'6%ige „	0'15%	0'2—0'33g	„ „ „
„	„	4'5%ige Traubenzuckerlösung	0'15%	0'38— 0'41 g	„ „ „
„	„	9'5%ige Milchzuckerlösung	0'15%	0'46— 0'51 g	„ „ „
„	„	10%ige Traubenzuckerlösung	0'15%	0'571 g	„ „ „
„	„	20%ige Milchzuckerlösung	0'15%	0'603 g	„ „ „
„	„	20%ige Traubenzuckerlösung	0'6%	0'41— 0'57 g	„ „ „
„	„	20%ige Milchzuckerlösung	0'6%	0'41— 0'61 g	„ „ „
<i>Oliver, Yamada u. Kolos</i>	„	Destilliertes Wasser	2‰	0'09 g	Dosis tolerata
„	„	3‰ige Gelatinelösung	2‰	0'14 g	„ „
<i>Hata (bei Ehrlich und Hata)</i>	Maus	—	—	0'14 g	Dosis tolerata
<i>Kersten²⁾</i>	„	—	0'5%	0'18 g	„ „
<i>Castelli³⁾</i>	„	—	—	0'143 g	„ „
<i>Luithlen</i>	„	—	—	0'2 g	letale Dosis
<i>Kolle⁵⁾</i>	„	—	—	0'18 g	Dosis tolerata
<i>Pearce u. Brown²⁾</i>	„	—	—	0'125— 0'15 g	„ „
<i>Koch- mann</i>	Hund	—	—	0'015 g	„ „

sichtlich wiedergegeben sind, hervor. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse von Toxizitätsprüfungen*), welche mit dem Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzols an Kaninchen und Hunden bei intravenöser Injektion erhalten wurden, zusammengestellt, während in Tabelle 2 die entsprechenden Resultate (an Kaninchen, Mäusen und Hunden) bei Verwendung des Mono- oder des Dinatriumsalzes aufgeführt sind. Da bereits in den vorangehenden Abschnitten die verschiedenen Faktoren, welche einen Einfluß auf die Giftigkeit des Salvarsans ausüben können, in extenso abgehandelt worden sind, erübrigt es sich hier, nochmals auf die einzelnen Punkte näher einzugehen. Hervorgehoben sei nur die aus einer vergleichenden Betrachtung der beiden Tabellen sich ergebende interessante Feststellung, daß die Toxizität des in destilliertem, kochsalzhaltigem Wasser gelösten Dichlorhydrates besonders in konzentrierten Lösungen beträchtlich höher ist als diejenige des ebenso gelösten Mono- oder Dinatriumsalzes des Dioxydiamidoarsenobenzols, daß jedoch bei Verwendung von 10- bis 20%igen Traubenzucker- oder Milchzuckerlösungen zur Bereitung der Injektionsflüssigkeiten keine wesentlichen Unterschiede in der Toxizität der beiden Substanzen mehr feststellbar sind [*Fleig*⁶⁾].

Die Bedeutung der Applikationsweise für die Verträglichkeit des Salvarsans und auch des Neosalvarsans ergibt sich aus den in Tabelle 3 aufgeführten Versuchsergebnissen. Während das Altsalvarsan (Mono- oder Dinatriumsalz) bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion im allgemeinen erst bei höheren Dosen toxisch wirkt, als bei intravenöser oder intrapleuraler Einspritzung, wird, wie bereits ausgeführt wurde (siehe S. 114), das Neosalvarsan intravenös wesentlich besser vertragen, als wenn es in die Muskulatur oder in das Subcutangewebe injiziert wird. Bemerkenswert ist vor allen Dingen die starke Giftigkeit des Neosalvarsans [und auch des Altsalvarsans, *J. Camus*^{1) 2)}] bei intralumbaler Einspritzung [siehe auch *Berger*²⁾, *Ellis* und *Swift*, *Mc Intosh* und *Fildes*²⁾, *Weygandt*, *Jacob* und *Kafka*].

Entsprechend der bereits hervorgehobenen (siehe S. 112) wechselnden chemischen Zusammensetzung der Neosalvarsanprodukte des Handels und unter Inrechnungstellung von Unterschieden, die durch die verwendete Tierrasse usw. bedingt sind, sind auch die Angaben der Autoren über die Toxizität dieses Präparates recht verschieden [*Ehrlich*²³⁾, *Castelli*^{3) 5)}, *Kersten*^{1) 2)}, *Marschalkó*³⁾, *Spiethoff*⁵⁾, *Pearce* und *Brown*²⁾, *Roth*⁵⁾, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁷⁾, *Schamberg*, *Kolmer*, *Raiziss* und *Weiss*, *Kolle*⁵⁾, *Lévy-Bing*, *Lehnhoff-Wyld* und *Gerbay*, *Voegtlin* und *Smith*^{2) 4)}, *de Myttenaere*, *Patta*¹⁾, *Hart* und *Payne*, *Ritz* und *Wüest*, *Launoy*²⁾]. Bei intravenöser Einverleibung

*) Die Toxizität für Tiere wird in Grammen pro Kilogramm Lebendgewicht (für Mäuse auch in Grammen pro 20 g Körpergewicht) angegeben. Um die unter gleichen Bedingungen festgestellten Toxizitätswerte verschiedener aromatischer Arsenpräparate entsprechend ihrem Arsengehalt zu vergleichen, werden neuerdings von verschiedenen Autoren [*Sieburg*, *Voegtlin* und *Smith*^{2) 3) 4) 5)}, *Voegtlin* und *Miller* u. a.] die toxischen Dosen auch in „Milliäquivalentgrammen“ pro Kilogramm Lebendgewicht, wobei stets auf ein Arsenatom im Molekül Bezug genommen wird, angegeben.

TABELLE 3.
Toxizität des Dioxydiamidoarsenobenzols in alkalischer Lösung (Mono- oder Dinatriumsalz) und des Neosalvarsans bei
verschiedenartiger Applikation (erträgliche Menge in Grammen pro Kilogramm Körpergewicht).

Autor	Substanz	Tierart	Subcutan	Intra- muskulär	Intravenös	Intraperitoneal	Intra- pleural	Intra- lumbal
<i>Hata</i> (bei <i>Ehrlich</i> u. <i>Hata</i>)	Salvarsan	Maus Huhn Kaninchen	0·17 g — 0·15 g	— 0·25 g —	0·14 g 0·08 g 0·1 g	— — —	— — —	— — —
<i>Castell³⁾</i>	"	Maus Huhn Taube Kaninchen	0·25 g — — 0·15 g	— 0·25 g 0·09 g —	0·143 g 0·08 g 0·08 g 0·1 g	— — — —	— — — —	— — — —
<i>Pearce und Brown²⁾</i>	"	Maus Ratte Meerschw. Ratte	0·125 g 0·175—0·2 g 0·075—0·1 g 0·2 g	— — — —	0·125—0·15 g — — 0·11 g	0·1625—0·175 g 0·113—0·125 g 0·05—0·075 g 0·15 g	— — — 0·05 g	— — — —
<i>Kolmer⁵⁾</i> <i>Castell¹⁾</i> ³⁾	" Neosalvars.	Maus Huhn Taube Kaninchen Hund Kaninchen	0·085 g — — 0·1 g — —	— — — 0·01 g 0·04 g —	0·25 g 0·06 g 0·12 g 0·2 g — —	— — — — — —	— — — — — —	— — — — 0·012 g 0·0002 g 0·0000625 g < 0·001 g
<i>J. Camas¹⁾</i>	"	Hund Kaninchen	— —	— —	— —	— —	— —	— —
<i>Berger</i> <i>Pearce und Brown²⁾</i>	" "	Hund Maus Ratte Meerschw. Ratte	0·1—0·125 g 0·075—0·1 g 0·075—0·1 g 0·1 g	— — — —	0·175—0·2 g — — 0·2 g	0·075—0·1 g 0·05—0·075 g 0·075—0·1 g 0·25 g	— — — 0·07 g	— — — —
<i>Kolmer⁵⁾</i>	"	Ratte	0·1 g	—	—	—	—	—

wurden z. B. für Kaninchen 0·15 bis 0·3 g, für Ratten 0·18 bis 0·36 g, für Mäuse 0·175 bis 0·45 g pro Kilogramm Körpergewicht ($= \frac{1}{110}$ bis $\frac{1}{300}$ g pro 20 g Maus) als erträgliche Grenzdosen festgestellt. Was die Verträglichkeit mehrfacher intravenöser Injektionen einwandfreier Neosalvarsanpräparate anlangt, so werden nach den Angaben von *Ehrlich*²³⁾ (Schlußbemerkungen zu Band 3) von Mäusen tägliche Dosen von $\frac{1}{132}$ g bis $\frac{1}{150}$ g pro 20 g lange Zeit hindurch (20 Tage) glatt ertragen. Ein Kaninchen erhielt jeden zweiten Tag eine intravenöse Einspritzung von 0·025 bis 0·05 g pro Kilogramm, im ganzen 66 Injektionen von zusammen 11·25 g Neosalvarsan, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Nach *Launoy*²⁾ werden von Kaninchen intravenöse Dosen von 0·1 g Neosalvarsan pro Kilogramm, zweimal wöchentlich, monatelang anstandslos vertragen. Werden wöchentlich 0·15 bis 0·2 g pro Kilogramm injiziert, so stirbt das Tier, nachdem es insgesamt 0·6 g pro Kilogramm erhalten hat; werden 0·15 g pro Kilogramm alle 3 bis 4 Tage gegeben, so tritt der Tod nach der dritten oder vierten Einspritzung ein. Bei täglicher intravenöser Zufuhr von 0·1 g pro Kilogramm sterben die Tiere nach der sechsten Injektion.

Das von *Lévy-Bing*, *Lehnhoff-Wyld* und *Gerbay* erprobte Sulfarsenol wird nach diesen Autoren von Mäusen in intravenös verabfolgten Dosen von 0·4 bis 0·45 g pro Kilogramm Körpergewicht ($= \frac{1}{110}$ bis $\frac{1}{125}$ g pro 20 g Maus) noch ertragen. Beim Sulpharsphenamin, welches von *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*¹⁾ dargestellt und auf seine Toxizität an Ratten geprüft wurde, stellen bei intravenöser Zufuhr 0·32 bis 0·48 g, bei subcutaner Injektion 0·4 bis 0·7 g pro Kilogramm Körpergewicht die erträglichen Grenzwerte für diese Tierart dar.

Was die entgiftende Wirkung des von *v. Schubert* sowie *Spiethoff*^{3) 4) 5)} inaugurierten Serumzusatzes zu den Lösungen der verschiedenen Arsenobenzolderivate anlangt, so konnte *Spiethoff* feststellen, daß die meisten Kaninchen bei intravenöser Injektion 0·3 g des in Serum gelösten Neosalvarsans pro Kilogramm Körpergewicht ertrugen.

Roick konnte eine ähnliche Herabsetzung der Toxizität des Salvarsannatriums, *Wiesenack*^{1) 2)} des Altsalvarsans durch Serum experimentell nachweisen. *Oliver* und *Yamada*^{3) 4)} (siehe auch *Oliver*, *Yamada* und *Kolos*) erzielten denselben Effekt durch Auflösen des Altsalvarsans (2%ige Lösung des Dinatriumsalzes) in 3%iger Gelatinelösung (siehe Tabelle 2). Nach ihren Angaben wird auf diese Weise die Toxizität des Altsalvarsans um zirka 40% herabgesetzt, ohne daß dabei die therapeutische Wirksamkeit eine Einbuße erleidet (siehe *Oliver*, *Douglas* und *Kolos*). Bei Kaninchen bewirkten selbst 0·4 g Salvarsan pro Kilogramm in Gelatinelösung intravenös keine akuten Vergiftungserscheinungen; erst nach intravenöser Einspritzung von 0·5 g Salvarsan pro Kilogramm trat auch hier meistens der akute Tod, aber ohne Krämpfe ein. Die Todesursache war nicht, wie nach intravenöser Injektion akut toxischer in Wasser gelöster Salvarsandosen in einer Verklumpung der Erythrocyten, sondern in einer starken Herabsetzung des Blutdruckes zu suchen (siehe S. 152).

Was die Toxizität der Metallsalvarsane, des Galyls, des Arsalyts und seiner Derivate sowie der sogenannten Sulfoxylsalvarsane,

speziell für Kaninchen und Mäuse bei intravenöser Injektion anlangt, so sei auf die nachstehende Tabelle 4, in welcher die Resultate der vergleichenden Untersuchungen *Kolles*⁵⁾¹⁰⁾ zusammenfassend dargestellt sind, verwiesen. Durch den Eintritt des Metalles in das Arsenobenzolmolekül wird die Toxizität der Verbindungen mehr oder weniger gesteigert. Besonders deutlich ist diese Erhöhung der Giftigkeit beim Gold- und beim Kupfersalvarsan ausgesprochen, während das Silbersalvarsan nur wenig toxischer als das Altsalvarsan ist. Das Neosilbersalvarsan nimmt hinsichtlich seiner Verträglichkeit eine Mittelstellung zwischen dem Alt- und Silbersalvarsan einerseits, dem Neosalvarsan andererseits ein. Der von *Giemsa*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ dargestellte Arsalyt und dessen Derivate sowie vor allem die Sulfoxylsalvarsane [*Kolle*⁵⁾] zeichnen sich durch eine außerordentlich geringe Giftigkeit aus.

IX. Therapeutische Wirkung des Salvarsans und seiner Derivate.

Bereits oben (siehe S. 89) wurden kurz zusammenfassend die verschiedenen Infektionen aufgeführt, bei welchen auf Grund von Tierversuchen und klinischer Beobachtung das Salvarsan und seine Abkömmlinge eine therapeutische Wirkung entfalten. Im folgenden sollen nun diese Feststellungen, soweit sie im Heilversuch am experimentell infizierten Versuchstier erhoben wurden sowie insbesondere die Ergebnisse der Untersuchungen, welche zur Ermittlung des Wirkungsmechanismus der Arsenobenzolderivate ausgeführt worden sind, ausführlicher besprochen werden.

A. Experimentelle Erprobung der therapeutischen Wirksamkeit der Salvarsanpräparate.

Bei seinen tierexperimentellen Studien über die chemotherapeutische Beeinflussung der Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen durch aromatische Arsenverbindungen bildete für *Ehrlich*, wie schon mehrfach erwähnt, der von ihm eingeführte chemotherapeutische Index, d. h. das Verhältnis der therapeutischen Mindestmenge zur sicher erträglichen Dosis bei einmaliger Injektion einen brauchbaren Maßstab zur vergleichenden Feststellung des Heilwertes der zahlreichen im Laufe der Jahre von ihm und seinen Mitarbeitern dargestellten Derivate der Phenylarsinsäure. Wenn auch bei einer bestimmten Substanz die beiden zur Berechnung dieses Quotienten dienenden Faktoren, die Dosis curativa und die Dosis certe tolerata, für eine und dieselbe Tierart und Infektion in Anbetracht ihrer Abhängigkeit von verschiedenen biologischen Momenten keine ganz absoluten, vielmehr etwas, wenn auch sehr gering schwankende Werte darstellen, so ist doch bei Beobachtung einheitlicher Versuchsbedingungen ihr gegenseitiges Verhältnis ein annähernd konstantes. Dadurch, daß *Ehrlich* sich bei dem Suchen nach maximal parasitotropen Substanzen unter den Abkömmlingen der Phenylarsinsäure nicht auf eine einzige Tierspezies beschränkte, daß er vielmehr die Verbindungen bei der Trypanosomen- und der Recurrensinfektion der weißen Maus und bei der

Hühnerspirochätose, die hierbei die günstigsten Indices aufweisenden Derivate auch bei der experimentellen Kaninchensyphilis auswertete und nur solche Präparate auswählte und weiter verfolgte, welche sich bei diesen drei Spirochäteninfektionen als wirksam erwiesen, war eine gewisse Garantie dafür geboten, daß sich auch bei der Syphilis und den dieser nahestehenden Erkrankungen des Menschen ein therapeutischer Effekt damit erzielen lassen würde [*Ehrlich*⁷⁾].

Was die Einzelheiten der Technik bei der Feststellung des Heilwertes chemischer Substanzen gegenüber Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen im Tierversuch anlangt, so sei auf eine an anderer Stelle erschienene ausführliche Zusammenstellung der chemotherapeutischen Arbeitsmethoden (*Schlossberger*³⁾) verwiesen. Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Tabellen ist es jedoch erforderlich, einige für die Anstellung und Beurteilung der therapeutischen Versuche besonders wichtige Punkte herauszugreifen und kurz zu besprechen.

Zu erwähnen wäre hier zunächst, daß Heilversuche zur vergleichenden Bewertung von chemischen Mitteln bei Protozoenkrankheiten, bei denen, wie z. B. bei der Recurrens- oder den Trypanosomeninfektionen der Maus, die Infektionserreger zunächst und hauptsächlich im Blute sich vermehren, nach dem Vorgang *Ehrlichs* in der Weise ausgeführt werden, daß die Behandlung der infizierten Tiere im allgemeinen schon dann begonnen wird, wenn wenige Parasiten (+ w) in deren Blut nachweisbar sind. Ein späterer Beginn der Therapie ist, speziell beim experimentellen Rückfallfieber der Maus, nicht ratsam, weil bei vorgeschrittener Erkrankung im Blute der Tiere schon spezifische Antikörper vorhanden sein können, die ein eindeutiges Urteil über die rasch erfolgende parasiticide Wirkung eines Mittels, auf welche *Ehrlich* den Hauptwert legte, verhindern. Denn bei der sogenannten „Krise“ der Spirochäteninfektionen (Recurrens) verschwinden die Parasiten auch ohne chemotherapeutische Eingriffe, wie man annimmt, unter der Wirkung der Antikörper, aus dem Blut. Gelingt es, im Anfangsstadium der Infektion (bei + w) durch einen therapeutischen Eingriff die Krankheit mit einem Schläge zu coupieren, so entsteht keine Immunität; die Reinfektion mit einer etwas stärkeren Infektionsdosis — bei Recurrens der Maus nach Ablauf von zwei Monaten, bei Hühnerspirillose nach etwa zwei bis drei Wochen — wird daher positiv ausfallen. Ist dagegen das angewendete Präparat wirkungslos gewesen, so werden die Tiere Rückfälle bekommen (nur bei Recurrens) oder möglicherweise eine latente Infektion durchmachen; in diesem Falle sind bei der Reinfektion Immunitätserscheinungen nachweisbar, indem die Tiere nicht oder nur verspätet erkranken. Durch tägliche Untersuchung des Blutes der behandelten Versuchstiere und unbehandelter in gleicher Weise infizierter Kontrollen wird die Beeinflussung der Infektion dauernd verfolgt. Je nach der Menge der Parasiten unterscheidet man folgende Infektionsgrade (*Ehrlich* und *Hata*):

- = keine Parasiten nachweisbar.
- + ssw = sehr wenig Parasiten: im ganzen Präparat findet sich nur ein einziger Parasit.
- + sw = sehr wenig Parasiten: 3 Parasiten im ganzen Präparat.
- + w = wenig Parasiten: 2 bis 8 Parasiten in 40 Gesichtsfeldern.
- + = mehrere Parasiten in einem Gesichtsfeld.
- ++ = zirka 10 Parasiten in jedem Gesichtsfeld.
- +++ = reichlich Parasiten in jedem Gesichtsfeld.

TABELLE 4.

Übersicht über die Toxizität verschiedener Arsenobenzolderivate und über ihre therapeutische Wirksamkeit bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens und bei der experimentellen Recurrens- und Trypanosomeninfektion der weißen Maus [nach *Kolle* (siehe *Kolle* und *Hetsch**)].

Bezeichnung der Präparate	Kaninchensyphilis					Recurrens (Mäuse)					Trypanosomen (Mäuse)		
	Dosis tox.	Dosis tol.	Heildosis	Recidiv	Index	Dosis tox.	Dosis tol.	Heildosis	Recidiv	Index	Heildosis	Recidiv	Index
1. Altsalvarsan	0·125	0·1	0·01	0·0075	1:10	1:250 iv.	1:275	1:800	1:1000	1:3·2	1:2500 bis 1:3000	1:4000	1:9 bis 1:10
2. Neosalvarsan	0·25—0·3	0·225	0·02	0·015	1:10	1:100 iv.	1:135	1:300	1:350	1:2	1:1200	1:1500	1:9
3. HexaminoarsenobenzolK362	—	0·15	0·015	0·01	1:10	1:200 iv.	1:250	1:1000	1:1500	1:4	1:1200	1:400	1:5
4. Galyl	0·125	0·1	0·02	0·01	1:5	1:50 iv.	1:100	1:300	1:400	1:3	1:300	1:250	1:3
5. Arsalyt	0·25	0·22	höher als 0·04	0·04	1:5	1:200 iv.	1:250	1:400	1:600	—	—**)	1:350	—
6. Dichlorarsalyt	0·25	0·2	0·2	0·015	1:10	1:180 iv.	1:200	—	—	—	1:200 bis 1:300	1:350	1:1
7. Dibromarsalyt.	0·36	0·3(?)	0·03	0·02	1:10	1:150 iv.	1:200	—	—	—	1:300	1:600	1:1·5
8. Dijodarsalyt	—	—	0·01	0·0075	—	1:180 iv.	1:200	1:500	1:750	1:2·5	1:500	—	1:2·5
9. Kupfersalvarsan K 3. . . .	0·04	0·035	0·004	0·003	1:9	1:600 iv.	1:700 bis 1:800	1:2000	1:2500	1:2·9	1:10.000 bis 1:15.000	1:15.000 bis 1:18.000	1:12·5 bis 1:15
10. Platinsalvarsan	0·07	0·05	0·005	0·003	1:10	1:400 iv.	1:500	1:1000	1:1500	1:2	1:6000	1:8000	1:12
11. Goldsalvarsan	0·03	0·02	0·005 bis 0·0075	0·004	1:4	1:350 iv.	1:400	1:1000	1:1500	1:2·5	1:1500	1:2000	1:2·8
12. Silbersalvarsan	0·125	0·1	0·004	0·003	1:25	1:225 iv.	1:300	1:1000	1:1200	1:3·5	1:4500	1:6000	1:22
13. Präparat Nr. 1495	0·3	0·25	0·02	0·01	1:12	1:80 iv.	1:100	1:700	1:800	1:7	—	1:100	—
14. Präparat Nr. 1496	—	—	—	—	—	1:125 iv.	1:150	1:1250	1:1500	1:8	—	1:300	—
15. Präparat Nr. 1497	0·25	0·2	0·02	0·01	1:12	1:400 iv.	1:500	1:800	1:1000	1:1·6	—**)	—	—
16. Neosilbersalvarsan	0·15	0·13	0·01	0·0081	1:13	1:150 iv.	1:175	1:500	1:600	1:3	1:5000	1:5500	1:28·5

*) Die toxischen, erträglichen, wirksamen und nicht mehr wirksamen Mengen der verschiedenen Präparate sind für Kaninchen in Grammen pro Kilogramm Lebendgewicht, für Mäuse in Grammen pro 20 g Lebendgewicht angegeben.

***) Unwirksam bei Trypanosomen.

In den Fällen, wo es wichtig ist, genaue Zahlen anzugeben, kann man die Blutbefunde in Bruchzahlen derart ausdrücken, daß man die Parasitenzahl in den Zähler, die Anzahl der durchgemusterten Gesichtsfelder in den Nenner setzt. Auch kann die Zahl der Protozoen in 1 mm³ Blut mit Hilfe der *Thoma-Zeiss*schen Zählkammer direkt bestimmt werden [*Löwenstein*, *Kolmer*¹), *Simons*]. Als Verdünnungsflüssigkeit verwendet man entweder physiologische Kochsalzlösung, eventuell unter Zusatz von *Mansonscher* Methylenblaulösung (1 Teil auf 9 Teile physiologischer Kochsalzlösung) (*Simons*) oder noch besser eine Flüssigkeit, welche die Erythrocyten auflöst, die Protozoen aber konserviert und färbt [*Kolmer*¹): 40%iges Formalin 2·0, Eisessig 2·0, Aqu. dest. 96·0; nach gründlicher Mischung hinzufügen von 2 cm³ Carbolfuchsin *Ziehl*, hernach filtrieren, davon 0·9 cm³ auf 0·1 cm³ Blut].

Neben der Zahl der im Blute behandelter Tiere vorhandenen Protozoen muß außerdem festgestellt werden, ob deren Beweglichkeit unter dem Einfluß des Chemikals eine Einbuße erlitten hat oder ob sonstige Alterationen der Mikroorganismen nachzuweisen sind [vgl. *Wendelstadt*²)³), *Wendelstadt* und *Fellmer*, *Plimmer* und *Thomson*¹)²), *Salvin-Moore* und *Breinl*, *Werbitzki*, *Nuttal*²), *Morgenroth* und *Halberstaedter*¹)²)³), *Kudicke*^{1a}), *Laveran* und *Roudsky*^{1a}), *Gonder*⁵), *Breisinger*, *Lange*, *Simons*, v. *Schuckmann*, *Steffan* u. a.].

Bei negativem Blutbefunde kann man sich in wichtigen Fällen durch Weiterverimpfen von Blut auf normale nicht behandelte Tiere Gewißheit darüber verschaffen, ob tatsächlich eine Sterilisierung des Blutes eingetreten ist [*Breinl* und *Kinghorn*¹), *Uhlenhuth* und *Woithe*, *Ehrlich* und *Hata*, *Simons* u. a.]. Um den Wirkungsmechanismus eines Mittels beurteilen zu können, ist diese Feststellung, wie lange nach der Behandlung das Blut des behandelten Tieres noch infektiös ist, von besonderer Wichtigkeit. Bei den Protozoenerkrankungen sind die Parasiten nach Applikation wirksamer Substanzen vielfach noch eine Zeitlang im Blute nachweisbar; häufig fehlen morphologische Veränderungen und selbst die Beweglichkeit der Mikroorganismen ist oft vollständig erhalten. Wird jedoch von den behandelten Tieren auf normale Individuen weiterverimpft, so zeigt sich häufig, daß von einem bestimmten Zeitpunkt ab die scheinbar intakten Krankheitserreger unter dem Einfluß des Chemikals ihre Vermehrungsfähigkeit eingebüßt haben und nicht mehr imstande sind, eine Infektion hervorzurufen [*Ehrlich*⁷), *Fusco*²), *Levaditi* und *Twort*, *Gonder*⁵), *Swift* und *Ellis*²) u. a.; „Sterilität durch Proliferationshemmung“].

Was die Versuche bei der experimentellen Kaninchensyphilis und auch bei der experimentellen Framboesie des Kaninchens anlangt, so kommen hierfür nur solche Tiere in Betracht, bei denen die spezifischen Krankheitserscheinungen (Schanker, Keratitis, Papeln usw.) deutlich ausgebildet sind. Als brauchbares Testobjekt zur Feststellung der antisypilitischen Wirksamkeit chemischer Substanzen hat sich der durch Passageimpfung syphilitischen Materials unter die Scrotalhaut von Kaninchenböcken erzeugte Schanker bewährt [*Uhlenhuth* und *Mulzer*¹)²), *Ehrlich* und *Hata*, *Castelli*³), *Kolle*⁵)⁶)⁷)⁹)¹⁰)¹¹)¹²)¹³)¹⁴), *Brown* und *Pearce*²) u. a.]. Zu den Versuchen werden nur gute Schanker mit hartem Wall, welche eine Größe von etwa 20:22:15 mm aufweisen und in denen ziemlich reichliche (+ + bis + + +) und gut bewegliche Spirochäten enthalten sind, verwendet. Als Maßstab für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit chemischer Substanzen dient hierbei die Beeinflussung der krankhaften Veränderungen (Größe des Schankers: Länge, Breite, Dicke in Millimetern mit dem Tasterzirkel

gemessen) sowie die Anzahl und die Beweglichkeit der darin enthaltenen Krankheitserreger. Die Menge der in den Krankheitsprodukten, z.B. im Reizserum eines Schankers enthaltenen Erreger wird hierbei in derselben Weise wie bei den im Blute lebenden Protozoen registriert. Hinsichtlich der Generalisierung und der Heilbarkeit der experimentellen Kaninchensyphilis [Nachweis der Sterilisierung durch Reinfektionsversuche; *Kolle*¹²⁾¹³⁾ u. a.] sei auf die schon oben in den Abschnitten II und VII dieser zusammenfassenden Darstellung (siehe S. 38 u. 124) gemachten Angaben verwiesen (siehe auch Tabelle 12). Zu erwähnen wäre noch, daß auf Grund neuerer Versuche von *Kolle*¹⁵⁾ eine durch Reinfektion nachweisbare Sterilisation von Kaninchen, welche länger als etwa 100 Tage syphilitisch infiziert sind, selbst durch 6 Monate lange intensive antisiphilitische Behandlung (Salvarsan, Quecksilber, Wismut) nur in 10% gelingt.

An Stelle des *Ehrlichschen* chemotherapeutischen Indexes benutzen neuerdings die amerikanischen und auch die englischen Autoren [*Kolmer*, *Schamberg* und *Raiziss*¹⁾²⁾, *Voegtlin* und *Smith*¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, *Voegtlin* und *Miller*, *Pearce* und *Brown*³⁾⁴⁾⁵⁾, *B. Macallum*, *Dale* und *White*¹⁾²⁾ u. a.] zu ihren vergleichenden Prüfungen über den Heilwert der aromatischen Arsenverbindungen einen therapeutischen Quotienten („therapeutic ratio“), welcher das Verhältnis der tödlichen Minimaldosis („minimum lethal dose“ M. L. D.) zur kleinsten, noch wirksamen Menge („minimum effective dose“, M. E. D.) der betreffenden Substanz darstellt. Nach der Annahme dieser Autoren ist die zahlenmäßige Bestimmung der parasitociden Eigenschaften eines Chemotherapeuticums nur bei einer ohne Behandlung mit Sicherheit zum Tode führenden Infektion, der gegenüber also die betreffenden Versuchstiere keine spezifische Immunität besitzen oder erwerben können, möglich. Daher sind für die exakte Bewertung eines Salvarsanpräparates nach ihrer Meinung solche experimentelle Infektionen, welche in einem gewissen Prozentsatz spontan ausheilen und deshalb nach ihrer Ansicht kein ganz klares Bild von der Wirkungsweise der Präparate geben können, wie z. B. das Rückfallfieber der Maus (16 bis 52% Spontanheilungen) oder die Hühnerspirochätose und auch die experimentelle Kaninchensyphilis, die beide so gut wie nie tödlich verlaufen, als Indikator für die einwandfreie Wertbestimmung der Arsenobenzolderivate weniger geeignet. Da nach ihren experimentellen und klinischen Beobachtungen bei den Salvarsanpräparaten die spirochätociden und trypanociden Eigenschaften einen weitgehenden Parallelismus aufweisen, wählten sie für die vergleichende Beurteilung des Heilwertes der Arsenobenzolderivate die unter dem Bilde einer progredienten Septicämie verlaufende experimentelle Dourineinfektion (*Trypanosoma equiperdum*) der weißen Ratte oder Maus („Trypanocidal test“). Sie konnten derart feststellen, daß bei Verwendung eines geeigneten Trypanosomenstammes von konstanter Virulenz und gleichbleibender Empfindlichkeit gegenüber Arsenikalien die zur Abtötung der im Blute der Tiere vorhandenen Parasiten notwendige Menge des Chemotherapeuticums in weitgehendem Maße von der Zahl der Erreger abhängig ist. Das Prinzip der amerikanischen Prüfungsmethode der Arsenobenzole auf Heilkraft besteht dementsprechend darin, daß sie diejenige Menge des betreffenden Arsenikals genau festzustellen sucht, welche erforderlich ist, um eine bestimmte Anzahl (am besten 100.000 bis 250.000 im Kubikmillimeter Blut) Trypanosomen innerhalb 24 bis 72 Stunden aus dem Blut des experimentell infizierten Tieres vollständig oder nahezu vollständig zum Verschwinden zu bringen („minimum effective dose“ oder „clearing dose“). Im Gegensatz zu der Ermittlung der Dosis curativa, welche absolute rezidivfreie Dauerheilung bewirkt, ist also für die Be-

TABELLE 5.

**Heilversuche bei Kaninchensyphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol.
Einmalige intravenöse Injektion (nach Hata).**

Dosis pro Kilogramm	Verhältnis zur Dosis tolerata	Spirochäten ver- schwinden binnen	Vollständige Heilung (falls ohne Komplikation)
0·04 g	1:2·5	24 Stunden	2—3 Wochen
0·03 „	1:3	24 „	2—3 „
0·02 „	1:5	24 „	2—3 „
0·015 „	1:7	24 „	2—3 „
0·01 „	1:10	2 Tagen	2—3 „
0·0075 g	1:14	2—3 Tagen	2—3 Wochen
0·005 „	1:20	2—3 Tagen	3—4 „ (Rezidiv)
0·004 g	1:25	nach 30 Tagen noch	nicht geheilt
0·003 „	1:30	nicht verschwunden	

TABELLE 6.

**Heilversuche mit Dioxydiamidoarsenobenzol bei der experimentellen
Recurrensinfektion der weißen Maus (nach Hata).**

Dosis pro 20 g Maus intravenös	Dauernde (rezidivfreie) Heilung erzielt nach		
	einmaliger An- wendung	zweimaliger An- wendung	dreimaliger An- wendung
	in Prozenten		
0·001667 g	100	—	—
0·00143 „	100	—	—
0·00125 „	100	—	—
0·001 „	75	100	100
0·00067 „	18	75	100
0·0005 „	16	66	100
0·00033 „	0	0	33

TABELLE 7.

**Heilversuche mit aromatischen Arsenverbindungen bei Hühnerspirochätose
[Infektion intramuskulär; Behandlung 2 Tage nach der Infektion ebenfalls
intramuskulär (nach Hata)].**

Präparat	Dosis tolerata (T) pro Kilogramm	Dosis curativa (C) pro Kilogramm	Chemotherapeu- tischer Index $\frac{C}{T}$
Atoxyl	0·06	0·03	$\frac{1}{2}$
Arsacetin	0·1	0·03	$\frac{1}{3}$
Arsenophenylglycin	0·4	0·12	$\frac{1}{3·3}$
Arsanilsaures Quecksilber	0·1	0·04	$\frac{1}{2·5}$
Dioxydiamidoarsenobenzol	0·2	0·0035	$\frac{1}{57}$

stimmung dieses M. E. D.-Wertes, welche lediglich die Zahl der durch ein bestimmtes Quantum des Arsenikales abgetöteten Erreger als Vergleichswert anstrebt, die Frage

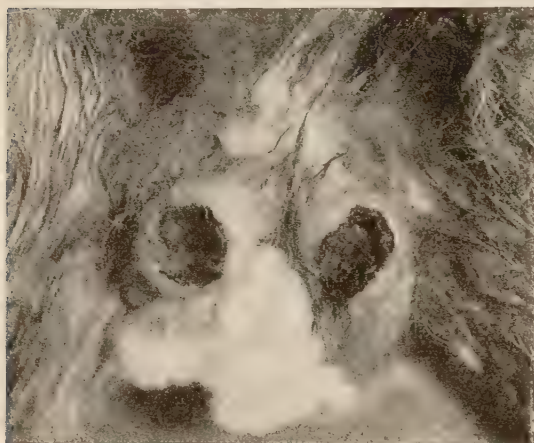


Fig. 4. Beeinflussung der experimentellen Scrotum-syphilis des Kaninchens durch Salvarsan. Vollausgebildete Schanker am Tage der Behandlung (0.025 g Altsalvarsan pro Kilogramm intravenös).

sind allerdings, wie die Erfahrungen von Ehrlich und seinen Mitarbeitern, von Kolle, Giemsa, Uhlenhuth u. a. bewiesen haben, nicht zutreffend. Es ist möglich, die sterilisierende Dosis bei recurrensinfizierten Mäusen wie die rezidivfreie Heilung der Schanker bei syphilitischen Kaninchen mit großer Genauigkeit festzustellen, vorausgesetzt, daß die Versuchsbedingungen genau eingehalten werden. Da speziell bei den einzelnen Arsenobenzolderivaten, wie weiter unten (siehe S. 208) noch ausgeführt wird, die trypanocide und die spirochäticide Wirksamkeit keineswegs parallel gehen, kann die amerikanische Prüfungsmethode zwar zur vergleichenden Wertbestimmung verschiedener Herstellungszahlen eines und desselben Präparates verwendet werden;

sie gestattet indessen keine Rückschlüsse hinsichtlich des Heilwertes anderer Arsenobenzolverbindungen bei Spirochäteninfektionen, z. B. bei der Syphilis. So besitzen die Arsalyte und Sulfoxyalsalvarsane, die bei der Syphilis eine starke therapeutische Wirksamkeit entfalten, überhaupt keine trypanociden Eigenschaften. Auch für die

der Rezidivbildung ohne Belang. Die Zählung der Parasiten im Blute vor und in 24stündigen Abständen nach der Injektion des Mittels erfolgt mittels der Thoma-Zeisschen Zählkammer nach der von Kolmer¹⁾ angegebenen Methode. Während der Ehrlichsche chemotherapeutische Koeffizient bei wirksamen Mitteln einen echten Bruch darstellt, ist nach dieser amerikanischen Definition des therapeutischen Quotienten eine Substanz um so wirksamer, je größer dieser Wert als 1 ist.

Diese Ansichten der amerikanischen Forscher über die Benutzung recurrenskranker Mäuse und experimentell syphilitisch infizierter Kaninchen



Fig. 5. Beeinflussung der experimentellen Scrotum-syphilis des Kaninchens durch Salvarsan. 8 Tage nach der Salvarsaninjektion.

Auffindung neuer antisiphilitisch wirksamer Substanzen aus anderen Gruppen chemischer Verbindungen ist das Verfahren nicht geeignet; es weisen z. B. die bei der Syphilis des Menschen und des Kaninchens therapeutisch wirksamen Wismutverbindungen bei Trypanosomeninfektionen so gut wie gar keine Heilwirkung auf [*Sazerac* und *Levaditi*^{1) 2)}, *Kolle*¹⁴⁾, *S. Adler*²⁾, *van den Branden* und *van Hoof*²⁾, *Myers* und *Corbitt*]. Dazu kommt noch, daß gerade die Dourineinfektion (*Trypanosoma equiperdum*) bei dem natürlichen Wirtstier, dem Pferde, eine durch Arsenobenzolpräparate praktisch nicht beeinflussbare Krankheit darstellt [*Pomaret*^{10) 11)}].



Fig 6. Beeinflussung der experimentellen Scrotum-syphilis des Kaninchens durch Salvarsan. 15 Tage nach der Salvarsaninjektion.

a) Spirochäteninfektionen.

Das Salvarsan entfaltet im Tierversuch gegenüber allen pathogenen Spirochätenarten [*Spirochaeta gallinarum* (*Ehrlich* und *Hata*, *Hata*, *Hauer*, *A. Balfour*, *Salmon*⁵⁾, *Schaburov*, *Neufeld* und *Boecker*,



Fig. 7. Beeinflussung der experimentellen Scrotum-syphilis des Kaninchens durch Salvarsan. 22 Tage nach der Salvarsaninjektion.

Uhlenhuth und *Mulzer*⁴⁾, *Rothermundt* und *Dale*¹⁾, *Pomaret*¹¹⁾, *Petrovich-Halyestka*, *Spirochaeta anserina* (*Dschunkowsky*), *Spirochaeta recurrentis* *Obermeieri*, *Duttoni* usw. (*Ehrlich* und *Hata*, *Hata*, *Mc. Intosh*, *Levaditi*⁴⁾, *Levaditi* und *Arzt*, *Kersten*^{1) 2)}, *Kusunoki*, *Craig* und *Nichols*, *Swift*³⁾, *Kolle*⁵⁾, *Kudicke* und *Feldt*, *Lehnhoff-Wyld*, *Buschke* und *Króó*^{1) 2)} ³⁾ u. a.), *Spirochaeta pallida* (*Ehrlich* und *Hata*, *Hata*, *Tomasczewski*^{3a)}, *Mc. Intosh* und *Fildes*¹⁾, *Kuznitsky*, *Levaditi* und *Twort*, *Nichols*^{2) 3) 4)}, *Nichols* und *Walker*, *Truffi* und *Sabbia*, *Castelli*³⁾, *Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾, *Giemsa*^{1) 2) 3) 4)}, *Copelli*, *Kolle*⁵⁾, *Brown* und *Pearce*¹⁵⁾, *Plaut* und *Mulzer*^{1) 2)}, *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*¹⁾, *Voegtlin*, *Armstrong* und *Dyer* u. a.), *Spirochaeta pertenuis* [*Nichols*^{2) 3)}, *Strong*^{1) 2) 3) 4)}, *Castelli*^{3a)}, *Schamberg* und

Klauder, Goodpasture und de Leon; vgl. auch *Baermann*²⁾], *Spirochaeta morsumuris* [*Futaki, Takaki, Taniguchi* und *Osumi, Ishiware, Ohtawara und Tamura, Oda, Low und Cockin, Fasiani* u. a.], *Spirochaeta cuniculi* [*Levaditi, Marie und Isaicu, Kollé, Ruppert und Möbus, Klarenbeck*⁴⁾] mit Ausnahme der



Fig. 8.

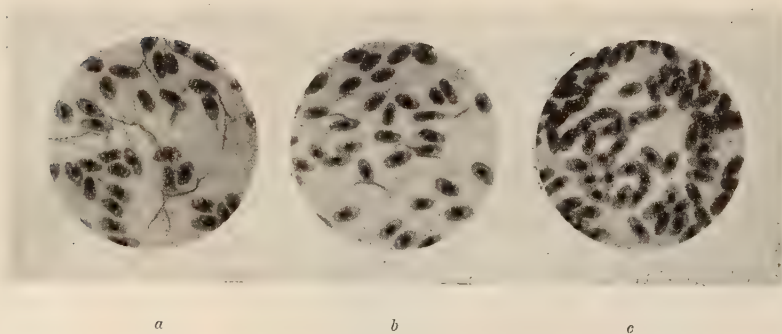


Fig. 9.

Fig. 8 und 9. Beeinflussung der Hühnerspirochätose durch Salvarsan.

Fig. 8. Unbehandeltes und behandeltes (am 2. Tage nach der Infektion 0.01 g Salvarsan intramuskulär) Huhn am 4. Tage nach der Infektion.

Fig. 9. Blutbild vor (a), 1 (b) und 4 Stunden (c) nach der Salvarsaninjektion.

Spirochäten der Weilschen Krankheit [*Spirochaeta icterogenes* s. *icterohaemorrhagiae*; *Hübener und Reiter, Uhlenhuth und Fromme*¹⁾], *Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito*] und des Gelbfiebers [*Spirochaeta icteroides*; *Noguchi*²⁾] eine starke Wirkung. So konnten *Ehrlich* und *Hata* und nach ihnen zahlreiche andere Autoren zeigen, daß nicht nur bei den ausschließlich oder vorzugsweise im Blute lokalisierten Spirochäteninfektionen,

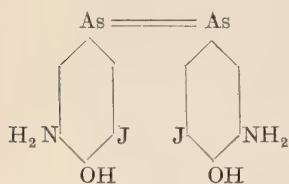
wie z. B. bei der Recurrensinfektion der Maus oder der Ratte, sondern auch bei solchen Spirochätenerkrankungen, deren Erreger hauptsächlich in den Geweben sich angesiedelt haben, wie z. B. in den Primäraffekten der Syphilis und der Framboesie, die Parasiten durch die einmalige Injektion einer genügenden Salvarsandose innerhalb kurzer Zeit vernichtet werden können. Die Wirkung des Präparates dokumentiert sich bei diesen mit Gewebsveränderungen einhergehenden Spirochätosen außerdem in einem raschen Rückgang der Krankheitsprodukte (s. Fig. 4 bis 7). In den nachfolgenden Tabellen 5, 6 und 7 sind die Resultate derartiger von *Hata* unter *Ehrlichs* Leitung mit dem Altsalvarsan angestellter Versuche bei der experimentellen Kaninchensyphilis, bei der experimentellen Recurrensinfektion der weißen Maus und bei der Hühnerspirochätose (s. Fig. 8 und 9) zusammenfassend wiedergegeben. Tabelle 8 stellt das Beispiel eines therapeutischen Versuches mit Dioxydiamidoarsenobenzol und zum Vergleich mit Neosalvarsan an syphilitischen Kaninchen dar (vgl. auch Tabelle 10).

Wenn hier von Wirkung der Arsenbenzolderivate gesprochen wurde, so ist dabei weiter zu unterscheiden zwischen Sterilisierung, d. h. restloser Befreiung des infizierten Körpers von den Infektionserregern (z. B. bei recurrenskranken Tieren) und der z. B. bei syphilitisch infizierten Kaninchen erzielten rezidivfreien Heilung der Primäraffekte, welche nicht mit einer Sterilisierung zu verwechseln ist. Kleine, genau zu bestimmende Grenzdosen führen zur Heilung der Schanker, aber die Tiere bleiben syphilitisch, wie Rezidive an der Cornea usw. beweisen, während zur Sterilisierung stets große, und zwar wiederholte Dosen nötig sind. Nur die Reinfektion kann die tatsächliche Sterilisierung beweisen [*Kolle*¹²].

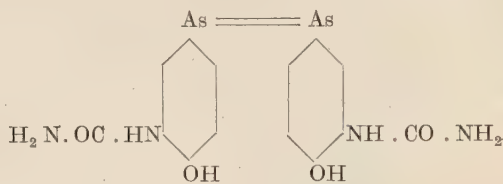
Wie *Levaditi* und *Twort* durch Verimpfungsversuche feststellten, verlieren die in Kaninchenschankern enthaltenen Spirochäten schon etwa 11 Stunden nach der Salvarsananwendung ihre pathogenen Eigenschaften. Trotzdem noch 48 Stunden nach der Applikation des Arsenobenzolderivates gut bewegliche Spirochäten in den Krankheitsprodukten der behandelten Tiere nachzuweisen waren, gelang es nicht, andere Kaninchen durch Verimpfen derartiger spirochätenhaltiger Schankerstückchen zu infizieren. *Levaditi* und *Twort* schließen daraus ebenso wie *Salmon* und *Browne*¹), daß die Spirochätenabtötung durch das Salvarsan nicht mit einem Schlage erfolgt, sondern, daß zunächst eine Herabsetzung der Virulenz und eine Immobilisierung der Spirochäten eintritt und daß erst allmählich das mit einem Zerfall der Leibessubstanz einhergehende Verschwinden der Mikroben stattfindet [siehe auch *Heuck* und *Jaffé* sowie *Stejskal*, *Rubin* und *v. Szentkirályi*¹)²), *Dub*²), *Wienert*, *Gonin*¹), *Pomaret*¹¹)]. Auch *Neufeld* und *Boecker* [siehe auch *Pomaret*¹⁰)¹¹), *Petrovitch-Halyestka*] konnten bei der experimentellen Hühnerspirochätose nur ein langsames Verschwinden der Spirochäten aus dem Blute der salvarsanbehandelten Tiere feststellen [vgl. auch die Reagensglasversuche von *Ehrlich* und *Hata*, *Castelli*³), *Gonder*⁵), *Swift* und *Ellis*¹²)²), *Neufeld* und *Boecker*, *Simić*, *Prunell* u. a.].

Während das Rückfallfieber der Maus therapeutisch nur mit größeren Dosen sicher beeinflußt bzw. geheilt werden kann, ist die Hühnerspirochätose verhältnismäßig leicht zu heilen. *Uhlenhuth*, *Gross* und *Bickel* (siehe auch *Uhlenhuth* und *Gross*) gelang es zuerst, mit Atoxyl und atoxylsaurem Quecksilber diese Krankheit zur Heilung

zu bringen. Dasselbe gelingt, wie aus Tabelle 7 hervorgeht, auch mit Arsacetin und Arsenophenolglycin. Alle diese Präparate entfalten jedoch bei der experimentellen Recurrensinfektion der Maus fast gar keine Wirkung. Auch das Arsenophenol, das Tetrachlor- und Tetrabromarsenophenol zeigten beim Rückfallfieber nur bei wiederholter Anwendung der maximal erträglichen Dosen eine meist nur vorübergehende Heilwirkung. Eine geringe, dem Dioxydiamidoarsenobenzol $\left(\frac{C}{T} = \frac{1}{2} - \frac{1}{4}\right)$ unterlegene Wirksamkeit bei Recurrens besitzen nach den Versuchen von *Ehrlich* und *Hata* das Jodarsenoaminophenol $\left(\frac{C}{T} = \frac{4}{5}\right)$ und der Arsenooxyphenylharnstoff $\left(\frac{C}{T} = \frac{1}{3}\right)$; letztere Substanz, welche offenbar sehr lange in wirksamer Form im Organismus

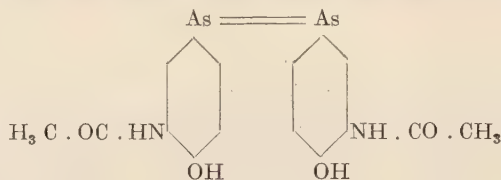


Jodarsenoaminophenol



Arsenooxyphenylharnstoff

zurückgehalten wird, zeigte jedoch eine recht erhebliche prophylaktische Wirksamkeit. Gegenüber dem Altsalvarsan wies jedoch dessen nichtlösliches Acetylprodukt, das



Acetaminoarsenophenol

Acetaminoarsenophenol beim Rückfallfieber der Maus eine erheblich stärkere therapeutische Wirksamkeit $\left(\frac{C}{T} = \frac{1}{6}\right)$ auf. Da indessen die Heilwirkung dieser Substanz bei syphilitischen Kaninchen etwas geringer, bei der Hühnerspirochätose sogar weit schwächer gefunden wurde, als diejenige des Dioxydiamidoarsenobenzols, hat *Ehrlich* von einer praktischen Verwendung dieser Substanz Abstand genommen.

Was die in neuerer Zeit klinisch verwendeten Derivate des Salvarsans hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei den verschiedenen durch Spirochäten verursachten Erkrankungen anlangt, so weisen diese Präparate im Vergleich mit dem Altsalvarsan zum Teil, wenigstens gegenüber der einen oder anderen Infektion, einen noch günstigeren chemotherapeutischen Index auf. Wie schon erwähnt, besteht bei den Arsenobenzolderivaten, ebensowenig wie bei anderen Klassen chemotherapeutisch wirksamer Substanzen kein Parallelismus der Wirkung gegenüber verschiedenen Krankheitserregern. Wie aus der oben (siehe S. 190) mitgeteilten

TABELLE 8.

Wirkung des Salvarsans und Neosalvarsans auf den Syphilisschanker am Hoden des Kaninchens*)

(Protokolle des Georg Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.)

Kanin- chen Nr.	Durchmesser der Schanker in mm, Spiro- chätenbefund vor der Injektion	Dosis pro kg	nach 24 Stunden		nach 48 Stunden		am 3. Tag		am 4. Tag		am 5. Tag			
			Spirochäten- befund	Durchmesser der Schanker	Spirochäten- befund	Durchmesser der Schanker	Spiro- chäten- befund	Durchmesser der Schanker	Spiro- chäten- befund	Durchmesser der Schanker				
A. Altsalvarsan							A. Altsalvarsan							
1	L. 27×29×16 L. + gut bew.	0'015	+ sw unbew.	27×30×16	0	25×28×15	0	25×28×14	0	24×27×13	0	24×27×12	am 47. Tag noch kleines Knötchen, am 50. Tage glatt.	
2	R. 20×21×11 L. 19×20×11 R. ++ gut bew. L. +++ gutbew.	0'01	R. + sw unbew. L. + sw unbew.	19×21×10 18×19×10	R. 0 L. + sw unbew.	17×19×10 16×17×10	R. 0 L. 0	16×19×9 16×18×9	R. 0 L. 0	15×18×9 17×18×9	R. 0 L. 0	15×16×9 16×16×9	am 38. Tage glatt	
3	R. 20×22×10 L. 18×22×9 R. ++ gut bew. L. ++ gut bew.	0'0075	R. + fast alle unbw. L. + viele unbew.	20×22×10 16×21×9	R. + w unbew. L. + w unbew.	19×21×11 16+20+9	R. +sw unbew. L. + sw unbew.	19×20×9 16×18×7	R. 0 L. 0	19×21×9 15×19×8	R. 0 L. 0	17×19×10 15×19×9	nicht ausgeheilt, am 53. Tage Spirochäten +. (Rezidiv)	
B. Neosalvarsan							B. Neosalvarsan							
4	R. 20×20×11 L. 25×34×15 R. +++ gut bew. L. ++ gut bew.	0'03	R. 0 L. 0	20×20×10 24×34×14	R. 0 L. 0	17×19×9 22×31×13	R. 0 L. 0	16×18×8 20×29×12	R. 0 L. 0	16×17×8 20×29×11	R. 0 L. 0	15×16×7 18×25×10	am 32. Tage R. glatt, L. Narbe am 66. Tage glatt	
5	R. 10×11×8 L. 13×15×10 R. + gut bew. L. + gut bew.	0'02	R. + sw unbew. L. + sw unbew.	10×10×7 13×14×19	R. 0 L. 0	9×9×7 11×12×9	R. 0 L. 0	8×8×6 10×11×8	R. 0 L. 0	8×7×6 9×10×7	R. 0 L. 0	8×7×5 6×10×9	am 37. Tage glatt	
6	R. 21×32×13 L. 19×26×12 R. +++ gut.bew. L. ++ gut bew.	0'015	R. + sw unbew. L. + sw unbew.	22×31×12 19×26×11	R. 0 L. + sw unbew.	22×30×10 20×25×9	R. 0 L 0.	22×28×10 18×23×10	R. 0 L. 0	20×26×8 16×20×8	R. 0 L. 0	20×25×8 15+20+8	nicht ausgeheilt, am 48. Tage Spirochäten + (Rezidiv)	

*) In der vorliegenden Tabelle sind nur die Grenzdosen der beiden Arsenobenzolpräparate aufgeführt. Bei Anwendung höherer Mengen erfolgt der Heilprozeß wesentlich rascher.

Tabelle 4, in welcher die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen *Kolles*⁵⁾ zusammenfassend dargestellt sind, hervorgeht, ist z. B. die Heilwirkung des Neosalvarsans [siehe auch *Ehrlich*²³⁾, *Castelli*¹⁾ 3) 4) 5), *Salmon* und *Browne*¹⁾, *Copelli*, *Kudicke* und *Feldt*, *Toyoda*, *Simić* u. a.] bei der experimentellen Kaninchensyphilis $\left(\frac{C}{T} = 1/10\right)$, bei dem Rückfallfieber der

weißen Maus $\left(\frac{C}{T} = 1/2\right)$ und auch bei der Hühnerspirochätose $\left(\frac{C}{T} = 1/25 \text{ bis } 1/35\right)$

derjenigen des Altsalvarsans unterlegen (als Beispiel eines Versuchsprotokolls vgl. Tabelle 9). Dagegen besitzen die Metallsalvarsane, vor allem das Silbersalvarsan, und auch das Neosilbersalvarsan trotz seines geringeren Arsengehaltes, sowohl bei der experimentellen Syphilisinfektion des Kaninchens wie auch beim Rückfallfieber eine erhebliche Überlegenheit gegenüber dem Altsalvarsan. Andererseits kommt den von *Mouneyrat* dargestellten Präparaten *Galyl* und *Ludyl* (*de Beurmann*, *Mouneyrat* und *Tanon*) sowie den übrigen Metallsalvarsanen (Kupfer-, Gold- und Platinsalvarsan) bei den experimentellen Spirochäteninfektionen der Versuchstiere nach den Ergebnissen *Kolles*⁵⁾ im Vergleich mit dem Altsalvarsan zwar eine wesentlich stärkere therapeutische Wirksamkeit zu, aber der chemotherapeutische Index ist nicht besser als beim Altsalvarsan, weil die absolute Giftigkeit eine viel größere ist, als bei diesem. Was den Heilwert des Arsalyts bei der Kaninchensyphilis anlangt, so gibt *Giemsa*¹⁾ 2) 3) 4) (siehe auch *Giemsa* und *Weise*) an, daß nach seinen experimentellen Befunden der chemotherapeutische Index dieses Präparates eine wesentliche Verbesserung gegenüber dem des Dioxydiamidoarsenobenzols ($1/12.7$ beim Arsalyt gegenüber $1/7$ bis $1/10$ beim Altsalvarsan) darstelle. Nach *Kolle*⁵⁾ (siehe Tabelle 4) ist dies jedoch nicht der Fall; vielmehr ist nach seinen Untersuchungen das Arsalyt bei der Kaninchensyphilis nur etwa halb so wirksam $\left(\frac{C}{T} = 1/5\right)$, wie Altsalvarsan. Die Halogensubstitutionsverbindungen des

Arsalyts (Dichlor-, Dibrom- und Dijodarsalyt) sind nach *Kolle*⁵⁾ dem Altsalvarsan etwa gleichwertig $\left(\frac{C}{T} = 1/10; \text{ nach } \textit{Giemsa}^4) 1/20 \text{ bis } 1/25\right)$. Im Gegen-

satz zum Arsalyt weist das nichtmethylierte Hexaminoarsenobenzol nach *Kolles*⁵⁾ Befunden ungefähr denselben chemotherapeutischen Quotienten bei der Prüfung am experimentellen Kaninchenschanker wie das Altsalvarsan auf. Nach den Untersuchungen von *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*¹⁾ (siehe auch *Voegtlin*, *Armstrong* und *Dyer*) ist das von ihnen dargestellte Sulpharsphenamin bei der experimentellen Kaninchensyphilis etwa eineinhalbmal so wirksam als Altsalvarsan. Von *Kolle* und *Th. Möbus* wurde aber ein geringerer Titer gefunden. Das Gelatinesalvarsan ist, wie *Oliver*, *Douglas* und *Kolos* angeben, infolge seiner geringen Toxizität (siehe Tabelle 2) und seiner langen Remanenz im Organismus (siehe S. 134), auf den chemotherapeutischen Index berechnet, beinahe doppelt so wirksam als Altsalvarsan.

TABELLE 12.

Versuche über Abortivheilung der Kaninchensyphilis [nach *Kolle*¹²].

Anzahl der Tiere	Abortivbehandlung	Reinfiziert	Resultate der Re- infektion	
			positiv	negativ
9	nach 3 Tagen mit Neosilber- salvarsan + Hg	nach 110 Tagen	8	1
4	nach 3 Tagen mit Neosilber- salvarsan	„ 112 „	4	—
13	nach 15 Tagen mit Neosilber- salvarsan	„ 120 „	11	2
5	nach 19 Tagen mit Sulfoxyl- salvarsan Nr. 1495 . . .	„ 100 „	5	—
14	nach 30 Tagen mit Neosilber- salvarsan	„ 135 „	11	3
9	nach 45 Tagen mit Neosilber- salvarsan + Novasurol .	„ 160 „	5	4
4	nach 45 Tagen mit Neosilber- salvarsan	„ 160 „	—	4
7	nach 60 Tagen mit Neosilber- salvarsan + Novasurol .	„ 135 „	1	6
6	nach 60 Tagen mit Neosilber- salvarsan	„ 135 „	1	5
6	nach 90 Tagen mit Neosilber- salvarsan + Novasurol .	„ 138 „	1	5
6	nach 90 Tagen mit Neosilber- salvarsan	„ 138 „	1	5
5	nach 74 bis 121 Tagen mit Neosilbersalvarsan . . .	nach 106 bis 156 Tagen	—	5
7	nach über 170 Tagen mit Silbersalvarsan	„ 362 „ 384 „	—	7
4	nach über 172 Tagen mit No- vasurol.	nach 270 Tagen	—	4
4	nach über 200 Tagen mit Neo- salvarsan	„ 312 „	—	4
2	nach über 200 Tagen mit Sulf- oxylsalvarsan Nr. 1883 .	„ 408 „	—	2

Durch die Beimischung kleiner Dosen von Sublimat oder Novasurol zum Salvarsan nach Linser tritt, wie *Kolle*¹¹) im Kaninchenversuch feststellte, keine Erhöhung der Giftigkeit der Salvarsanpräparate ein, wohl aber eine Verringerung der akut auf die Spirochäten wirkenden Dosis. Es wird ferner ein schnelleres Verschwinden der Spirochäten nach Einverleibung der Gemische erzielt, als es bei gleichen oder sogar noch höheren Dosen der genannten Salvarsanpräparate ohne Quecksilber

erfolgt. Die Schanker werden rascher weich als bei gleichen oder höheren Dosen Salvarsan ohne Hg, die Ödeme gehen zunächst zurück (siehe Tabellen 10 und 11). Trotzdem wird jedoch die Dauerwirkung, d. h. die rezidivfreie Heilwirkung der Präparate durch die kleine Beimengung von Quecksilberpräparaten, wie insbesondere die Reinfektionsversuche zeigen (siehe Tabelle 12) nicht gesteigert. Es treten trotz raschen Verschwindens der Spirochäten und langsamem Rückgang der Schanker bis zu kleinsten Infiltrationen („fast glatt“) auffallend häufig und früh Reindurationen mit Spirochäten ein.

Da nach den Versuchen von *Kolle* und *Ruppert* die Erreger der originären Kaninchenspirochätose gegenüber Arsenobenzolderivaten, speziell Silbersalvarsan eine geringere Empfindlichkeit besitzen, als die *Spirochaeta pallida* (Virus Truffi), ist nach diesen Autoren bei fraglichen Geschwüren eine Differentialdiagnose in der Art möglich, daß man den betreffenden Kaninchen 4 bis 6 mg Silbersalvarsan pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert. Während nämlich 3·5 bis 4 mg stets genügten, um bei einem Kaninchen mit starkem, durch *Spirochaeta pallida* erzeugtem Primäraffekt die Erreger in kürzester Zeit zum Verschwinden und den Schanker zum Abheilen zu bringen, wirkt diese Silbersalvarsanmenge bei Kaninchen, welche durch *Spirochaeta cuniculi* hervorgerufene Ulcerationen besitzen, reizend auf die Mikroorganismen; eine sichere Abheilung der Geschwüre tritt hier erst nach intravenöser Injektion von 10 mg Silbersalvarsan pro Kilogramm Körpergewicht ein. Sind daher in den fraglichen Geschwüren enthaltene Spirochäten am zweiten oder dritten Tage nach der Silbersalvarsaninjektion (4 bis 6 mg pro Kilogramm) noch beweglich, so handelt es sich um eine durch *Spirochaeta cuniculi* bedingte Infektion; sind sie jedoch nach dieser Zeit unbeweglich oder gar verschwunden, so liegt eine durch *Spirochaeta pallida* hervorgerufene Affektion vor (vgl. S. 41). Die Autoren bezeichnen dies als „chemotherapeutische Differenzierung“ der beiden so nahestehenden Spirochätenspezies.

Im Gegensatz zu den außerordentlich starken therapeutischen Eigenschaften der verschiedenen Salvarsanderivate gegenüber Spirochäteninfektionen ist die prophylaktische Wirksamkeit der Salvarsanpräparate nur eine beschränkte. Immerhin konnten *Ehrlich* und *Hata* [siehe auch *Uhlenhuth* und *Mulzer*⁴⁾] im Schutzversuch an Hühnern feststellen, daß sich die Tiere durch eine intramuskuläre Injektion von 0·05 g Salvarsan pro Kilogramm Körpergewicht gegen eine nachfolgende Infektion mit Hühnerspirochäten noch nach 20 Tagen vollkommen refraktär verhielten. Bei einer intramuskulären Dosis von 0·07 g pro Kilogramm dauerte der Schutz sogar 30 Tage. Nach 35 Tagen ging in dieser Versuchsserie die Infektion zwar an, aber nur ganz leicht; erst nach 50 Tagen war keine Schutzwirkung mehr nachzuweisen. Wurde dagegen das Mittel intravenös angewendet, so dauerte die prophylaktische Wirkung kaum vier Tage, und sechs Tage nach der Behandlung verhielten sich die Tiere gegenüber der Infektion ganz wie unbehandelte Kontrollhühner. Bei Mäusen und Ratten, welche prophylaktisch Salvarsan ($\frac{1}{400}$ g pro 20 g bzw. 0·1 g pro Kilogramm Körpergewicht) intravenös injiziert erhielten und dann in gewissen Abständen mit *Recurrentispirochäten* infiziert wurden, war eine sichere Schutzwirkung nur 24 bis

48 Stunden nach der Vorbehandlung noch nachzuweisen; bei einer Infektion nach drei bis fünf Tagen war noch eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsverlaufes im Sinne einer Abschwächung festzustellen.

Die Tatsache, daß die prophylaktische Wirksamkeit des Salvarsans in erster Linie von der Art der Einverleibung abhängig, d. h. bei intramuskulärer Applikation des Mittels erheblich stärker ist als bei intravenöser Injektion, wurde bereits von *Ehrlich* auf Grund der eben erwähnten Schutzversuche an Hühnern ausgesprochen. Während nämlich, wie schon oben (siehe S. 134) dargelegt wurde, das intravenös injizierte Salvarsan zum größeren Teil sehr rasch durch Darm und Nieren wieder ausgeschieden, zum kleineren Teil in gewissen inneren Organen deponiert und von dort offenbar in Form nicht mehr parasitocid wirkender Abbauprodukte an den Kreislauf und die Galle abgegeben und dann aus dem Körper entfernt wird, erleidet das nach intramuskulärer Injektion in der koagulierten Muskelsubstanz abgelagerte Arsenobenzolderivat offenbar längere Zeit hindurch keine mit einem Verlust der spirochätischen Eigenschaften verbundenen Veränderungen [vgl. auch *Ullmann*²⁾ ⁶⁾, *Löhe*, *Saccone*].

Daß es sich bei dem Mechanismus der Depotwirkung um eine nicht nur für die Arsenobenzolderivate, sondern für den Heileffekt auch anderer Chemotherapeutica geltende Gesetzmäßigkeit handelt, dafür sprechen die von *Kolle*, *Hartoch*, *Rothermundt* und *Schürmann*¹⁾ ²⁾ ³⁾ ausgeführten umfangreichen Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der mit Antimontrioxyd gesetzten Depots (Muskeldepots oder Hautdepots durch Schmierkur). Während auf diese Weise fast in 100% eine Sterilisierung der mit Trypanosomen infizierten Versuchstiere (Mäuse, Ratten, Kaninchen) ohne Tierverluste gelang, erwiesen sich die intravenös injizierten löslichen Salze des Antimontrioxyds als fast völlig unwirksam.

Entsprechend der auf eine wechselnde Diffusibilität zurückzuführenden verschiedenen Ausscheidungsgeschwindigkeit der einzelnen Salvarsanpräparate bestand a priori die Wahrscheinlichkeit, daß auch ihre prophylaktische Wirksamkeit entsprechende Unterschiede aufweist. Die Richtigkeit dieser Annahme zeigen die in Tabelle 13 zusammengefaßten Resultate von Schutzversuchen bei der experimentellen Recurrensinfektion der weißen Mäuse, welche von Fräulein *F. Leupold* auf Veranlassung von *Kolle* ausgeführt wurden. Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, besitzt das gegenüber dem Altsalvarsan wesentlich diffusiblere Neosalvarsan [*Bauer*, *Raiziss* und *Gavron*²⁾] bei intravenöser Injektion überhaupt keine prophylaktische Wirksamkeit, während das Sulfoxylsalvarsan, das auch nach direkter Einführung in die Blutbahn den Körper nur sehr langsam wieder verläßt (*Bernstein*), in den gewählten, nur etwa ein Drittel der erträglichen Dose darstellenden Mengen den damit vorbehandelten Mäusen bis zum dritten

Tage einen absoluten und sogar bis zum zehnten Tage einen relativen Schutz verleiht. Bei intramuskulärer Anwendung war die Schutzwirkung des Sulfoxylsalvarsans noch wesentlich stärker; sie dauerte hier etwa sieben Tage lang. Ein typischer, den Kontrollen entsprechender Verlauf der Infektion war erst etwa vom 16. Tage nach der Vorbehandlung an nachzuweisen. Die Schutzwirkung prophylaktischer Silbersalvarsangaben ist, wie weiterhin aus der Tabelle 13 hervorgeht, sowohl bei intravenöser wie bei intramuskulärer Applikation schwächer als diejenige des Altsalvarsans.

Über die Schutzwirkung des Salvarsans und seiner Derivate bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens liegen bisher keine Angaben vor. Nach den Angaben der Kliniker ist jedoch die prophylaktische Wirkung der in infektionsverdächtigen Fällen applizierten Arsenobenzolpräparate offenbar nur eine geringe [*Mulzer, de Napoli, Taege*^{2a}), *Riecke, Magian* u. a.].

In Anbetracht der Tatsache, daß bei Spirochäteninfektionen, speziell bei der menschlichen Syphilis trotz Salvarsanbehandlung und trotz Kreisens von chemisch nachweisbarem Arsen im Blute Rezidive auftreten können, haben insbesondere Kliniker schon die Annahme geäußert, daß ebenso wie bei Trypanosomenkrankungen vielleicht eine Festigung der *Spirochaeta pallida* die Ursache dieser Rückfälle sei (*Fantl, Menze, Siemens, Lancha, Gougerot und Gérard, Jessner, Arndt* u. a.). Wie aber die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen von *Margulies*¹), *Rothermund* und *Dale*¹) sowie *Gonder*³)⁶) zeigen, besteht die Gefahr einer Festigung der Spirochäten — durch Modifikation im Sinne der Vererbungslehre oder durch Selektion — im Verlauf einer Salvarsankur mit wiederholten kleinen Dosen im allgemeinen offenbar nicht.

*Gonder*³)⁶) gelang es zwar, jedoch erst nach vielen mißlungenen Versuchen, durch langdauernde Behandlung mit geringen, etwa ein Fünftel der Dosis curativa betragenden Salvarsanmengen eine Salvarsanfestigkeit von Recurrens- und Hühnerspirochäten zu erzielen. *Gonder*⁶) konnte hierbei feststellen, daß diese salvarsanfesten Recurrens- und Hühnerspirochäten durch einfache Tierpassagen und auch bei Passagen durch ihre natürlichen Überträger, die Zecken, ihre einmal erworbene Festigkeit nicht mehr verlieren. Im Reagensglase konnten *Akatsu* und *Noguchi* [siehe auch *Akatsu*¹)] die Resistenz von Kulturspirochäten (*Spirochaeta pallida*, *Spirochaeta microdentium*) gegenüber Arsenobenzolderivaten durch allmähliche Angewöhnung an steigende Salvarsan- und Neosalvarsankonzentrationen im Verlauf von drei bis vier Monaten auf das Fünfeinhalbfache steigern; nach Weiterzucht in reinem Nährmaterial ging diese in vitro erworbene Arzneifestigkeit der Spirochäten jedoch rasch wieder verloren. Weiterhin geben *Launoy* und *Levaditi*³) an, daß es ihnen gelungen sei, einen Syphilis-spirochätenstamm gegen Quecksilber zu festigen.

Diese, auf mühsame Weise gelegentlich erzwungene Arzneifestigkeit der Spirochäten hat aber keine der bei Trypanosomen auftretenden Festigung ähnliche Bedeutung. Vielmehr ist zur Erklärung der meisten salvarsanresistenten Syphilisfälle wohl anzunehmen, daß bei vorgeschrittener Infektion das Salvarsan bzw. die aus diesem im Körper sich bildende spirochäticide wirkende Substanz die im Granulationsgewebe vegetierenden Krankheitserreger in einer zur vollständigen Vernichtung ausreichenden Menge vielfach nicht mehr erreicht, vor allem aber, daß, wie *Kolle*¹²) (vgl. Tabelle 12) auf Grund von Untersuchungen über die abortive Heilbarkeit der experimentellen

Kaninchensyphilis annimmt, der kranke Organismus bei länger bestehender Infektion auf die ihm zugeführten Arsenobenzole in anderer Weise reagiert als im Anfangsstadium der Erkrankung [vgl. S. 125; siehe auch *Fischl*, *Lutz*, *Ziemann*²⁾, *Felke*²⁾, *Löwenfeld*, *Gougerot*

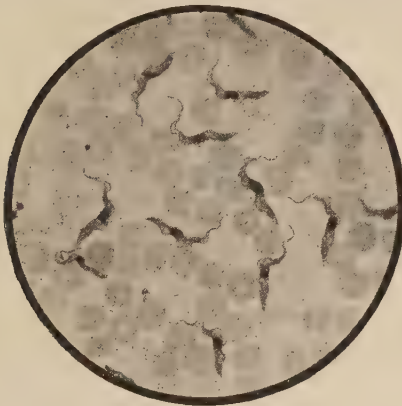


Fig. 10.

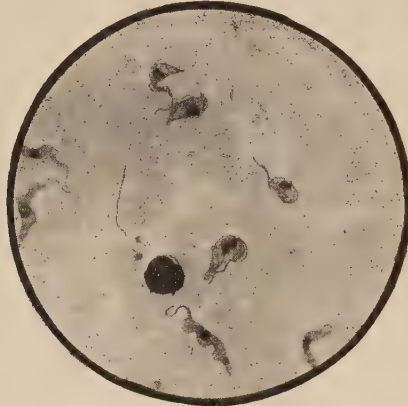


Fig. 11.

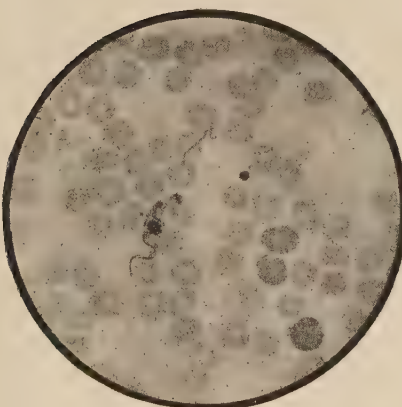


Fig. 12.

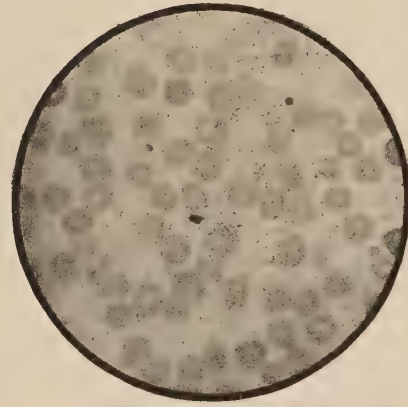


Fig. 13.

Fig. 10 bis 13. Beeinflussung der experimentellen Naganainfektion der weißen Maus durch Salvarsan.

Fig. 10. Blutbild vor der Behandlung ($\frac{1}{900}$ g Altsalvarsan pro 20 g Körpergewicht, intravenös), Fig. 11 eine Stunde, Fig. 12 zwei Stunden und Fig. 13 drei Stunden nach der Salvarsaninjektion.

und *Géray*]. Es fehlt in diesen Fällen die zur Abtötung der Spirochäten nötige Mitwirkung des infizierten Körpers, die *Ehrlich* mit dem Worte „*letus immunisatorius*“ ausdrücken wollte. Nach den experimentellen Ergebnissen von *Brown* und *Pearce*²²⁾ ist diese veränderte Reaktionsfähigkeit des syphilitisch infizierten Organismus auf Veränderungen der innersekretorischen Drüsen und der Lymphdrüsen zurückzuführen. Daneben besteht allerdings nach den Befunden von *Plaut* und

*Mulzer*⁷⁾ noch die Möglichkeit, daß bei ungenügender Salvarsanbehandlung die Virulenz der Spirochäten eine Steigerung, ihre Neurotropie eine Erhöhung erfährt. Das *Ehrlichsche* Postulat der Heilung der Syphilis mit einem Schlage („*Therapia sterilisans magna*“) und die klinische Erfahrungstatsache, daß besonders eine sogenannte Abortivkur nur mit großen Dosen der Salvarsanpräparate erfolgreich durchgeführt werden kann, daß kleinere oder gar zu kleine Arsenobenzolmengen mehr schaden als nützen (Neurorezidive), erfahren dadurch eine experimentelle Bestätigung.

b) *Trypanosomeninfektionen.*

Die Mehrzahl der bei den Spirochätosen wirksamen Arsenobenzolderivate zeigt auch bei den meisten experimentellen Trypanosomen-erkrankungen der kleinen Versuchstiere eine erhebliche therapeutische Wirkung. Die Parasiten verändern kurze Zeit nach der Injektion des Arsenikals ihre Gestalt (sogenannte „*Kaulquappenform*“) und verschwinden dann rasch aus dem Blute (vgl. Fig. 10 bis 13).

So konnten *Ehrlich* und seine Mitarbeiter [*Ehrlich* und *Hata*, *Ehrlich* und *Gonder*^{1) 2)}, *Gonder*⁵⁾, *Ritz*¹⁾, *Castelli*³⁾] sowie *Margulies*^{1) 2)}, *Kersten*^{1) 2)}, *Riquier*^{1) 2)}, *Salmon* und *Browne*²⁾, *Levaditi* und *Mutermilch*^{1) 2)}, *Oehler*³⁾, *Morgenroth* und *Halberstaedter*⁴⁾, *Halberstaedter*⁴⁾, *Kolle*⁵⁾, *Lévy-Bing*, *Lehnhoff-Wyld* und *Gerbay*, *Stühmer*^{5) 6)}, *Zironi*, *Simić*, *Ishimori* u. a. bei der Naganainfektion (*Trypanosoma brucei*) der Maus, der Ratte und des Kaninchens einen Heileffekt durch Salvarsan, Neosalvarsan und Sulfarsenol erzielen (vgl. Tabelle 4). Eine ähnliche Beeinflussung der Parasiten durch die Arsenobenzolpräparate wurde weiterhin u. a. bei der experimentellen Dourine- (*Trypanosoma equiperdum*) [*Kolmer*, *Schamberg* und *Raiziss*^{1) 2)}, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*^{7a)}, *Voegtlin* und *Smith*^{2) 3) 4) 5)}, *Voegtlin* und *Miller*, *B. Macallum*, *Dale* und *White*^{1) 2)} u. a.; vgl. Tabelle 14], Surra- (*Trypanosoma evansi*) (*Holmes*) und Mal de Caderas-Infektion (*Trypanosoma equinum*) (*Halberstaedter*⁴⁾), ferner bei den mit den Erregern der tropischen Schlafkrankheit des Menschen (*Trypanosoma gambiense* und *rhodesiense*) [*Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*^{1) 4)}] infizierten kleinen Versuchstieren beobachtet. Bei der letzteren Infektion soll nach den Angaben von *de Beurmann*, *Mouneyrat* und *Tanon*, *Lafont* und *Dupont*^{3) 4)} sowie *Lehnhoff-Wyld* das Galyl dem Alt- und dem Neosalvarsan überlegen sein. (Über Immunisierungsversuche an Mäusen mit einem Impfstoff, welcher aus Trypanosomen besteht, die mit nicht abtötenden, nur vermehrungsunfähig machenden Salvarsandosen behandelt waren, vgl. *Rondoni* und *Goretti*.)

Durch Kombination der Arsenobenzolderivate mit gewissen Metallen wird die trypanocide Wirksamkeit der Substanzen, wie erstmals *Ehrlich*²⁸⁾ (siehe auch bei *Ehrlich* und *Karrer*) mit Kupfersalvarsan feststellte, recht erheblich gesteigert*). Dasselbe gilt auch, wie die experimentellen Untersuchungen von *Danyss*^{1) 2) 3) 4) 5)}, *Yakimoff* und *Wassilevsky*¹⁾ *Kolle*⁵⁾, *Voegtlin* und *Thompson* (vgl. allerdings *Zironi*) zeigen, für die Verbindungen des Dioxydiamidoarsenobenzols mit Silber (Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Luargol, Disodoluargol) (vgl. Tabelle 4). Dagegen sind bemerkenswerterweise sowohl der Arsalyt wie auch die Sulfoxylsalvarsane bei der experimentellen Trypanosomiasis der Versuchstiere in erträglichen Dosen fast wirkungslos [*Ehrlich*²⁸⁾, *Giemsa*^{1) 2) 3) 4)},

*) *Seidelin* erzielte allerdings bei der Behandlung der experimentellen Infektion der Ratte mit *Trypanosoma pecaui* (Erreger der Baleri der Rinder und Equiden in Afrika) durch Kupfersalvarsaninjektionen keine Dauerheilungen.

Prophylaktische Wirkung verschiedener Salvarsanpräparate bei der experimentellen Recurrensinfektion der weißen Maus (nach H. Klotz und J. Fungold).

TABELLE 14.

Vergleichende Feststellung des Heilwertes von Salvarsan und Neosalvarsan (intravenös) bei der experimentellen Dourineinfektion der weißen Ratte [nach Schamberg, Kolmer und Raigiss^{*)}] (Ratten infiziert mit je 500.000 Trypanosomen; Behandlung nach 24 Stunden).

Präparat	Dose in Grammen pro Kilogramm	Verlauf der Infektion (Tage nach der Behandlung)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Neosalvarsan	0.008	—	—	—	—	+ w	++	++	†
"	0.008	—	—	+ w	+	++	++	++	†
"	0.01	—	—	—	+ w	+	++	++	++
"	0.01	—	—	—	+	+	++	++	++
"	0.02	—	—	—	+	+	++	++	++
"	0.02	—	—	—	—	—	—	—	+ w
"	0.03	—	—	—	—	—	—	—	—*)
"	0.03	—	—	—	—	—	—	—	—
Altsalvarsan	0.003	—	+ w	+	++	++	++	†	†
"	0.003	—	+ w	+	++	++	++	++	++
"	0.008	—	—	—	+ w	+	++	†	++
"	0.008	—	—	—	+ w	+	++	++	++
"	0.01	—	—	—	—	—	+ w	+	++
"	0.01	—	—	—	—	+ w	+	++	++
"	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—
"	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—
Unbehandelte	—	+ w	++	++	†	†			
Kontrollen	—	+ w	++	++	++	++			

*) Am 11. Tag im Blute Trypanosomen, am 14. Tage †.

Kolle⁵⁾]. Gelatinesalvarsan erwies sich bei dourineinfizierten Ratten etwa doppelt so wirksam als die wässerigen Salvarsanlösungen (Oliver, Douglas und Kolos). Im Georg Speyer-Hause konnte diese Angabe durch W. Kolle nicht bestätigt werden.

Die Rattentrypanosomen (*Trypanosoma lewisi*) verhalten sich gegenüber Salvarsan und Neosalvarsan refraktär. Dagegen werden sie, wie Lévy-Bing, Lehnhoff-Wyld und Gerbay angeben, durch Sulfarsenol therapeutisch beeinflusst (hinsichtlich der Wirksamkeit des Arsenophenylglycins bei der Infektion der Ratten mit *Trypanosoma lewisi*, vgl. S. 78). Gegenüber dem Schizotrypanum cruzi, dem Erreger der in Südamerika vorkommenden Chagaskrankheit des Menschen, sind nach den experimentellen Untersuchungen von M. Mayer und da Rocha-Lima die Arsenobenzolderivate und andere organische Arsenikalien sowie Chinin, Trypanrot, Trypasafrol, Fuchsin, Brechweinstein und auch das neue Bayersche Trypanosomenheilmittel („Bayer 205“) völlig wirkungslos.

Im Vergleich mit den Spirochätenkrankheiten läßt sich bei den Trypanosomeninfektionen wegen der großen Anpassungsfähigkeit und der stark variierenden und mutierenden Eigenschaften (rasche Ausbildung einer Arzneifestigkeit) dieser Parasitenklasse die Therapie magna sterilisans, namentlich in vorgeschrittenen Stadien chronischer Prozesse oft nur schwer erzielen. Es gelingt allerdings meistens sehr leicht, kleine Laboratoriumstiere, wie Mäuse, Ratten und Kaninchen schon mit einer einzigen Dose noch einige Stunden vor dem Tode durch Salvarsanpräparate oder andere chemische Substanzen vollkommen zu sterilisieren und zu heilen („Therapia sterilisans magna“). Der Praktiker stößt dagegen bei der Behandlung der unter natürlichen Verhältnissen erfolgten Trypanosomeninfektionen des Menschen und der Großtiere auf recht erhebliche Schwierigkeiten. Nach Ehrlich und Gonder¹⁾ hat diese Diskrepanz ihren Grund einmal darin, daß die bei Laboratoriumstieren angewandten Dosen im Vergleich zum Körper des Menschen oder Großtieres weit größer sind. Das Verhältnis der Dosis tolerata zur Dosis curativa verändert sich ferner dadurch, daß die größeren Tiere, vor allem, wenn sie chronische Infektionen haben, gegen Arsenderivate weit empfindlicher sind als kleine Laboratoriumstiere, zum Nachteil der zu behandelnden Individuen. Dann auch ist nach diesen Autoren der Verlauf der Trypanosomeninfektionen in den kleinen Tieren ein anderer als im Menschen und im Großtier. Während in der Ratte und in der Maus die Trypanosomen sich fast ausschließlich im Blute weiterentwickeln und ganz selten in den Organzellen sich ansiedeln, befallen sie bei schlafkranken Menschen und bei Großtieren auch die Organe, vor allem das Nervensystem. Solange sich die Trypanosomen im Blute aufhalten, d. h. im ersten Stadium der Erkrankung, sind sie leichter abzutöten. In derartigen Fällen zeigen die Arsenobenzolderivate auch eine erhebliche, vielfach abortiv heilende Wirksamkeit; im allgemeinen sind sie jedoch dem Atoxyl unterlegen [vgl. insbesondere Broden, Rodhain und Corin, Breisinger, Holmes, van den Branden^{1) 2) 3) 4)}, van den Branden und Dubois, van den Branden und van Hoof¹⁾, Mouchet und Dubois²⁾ Zupitza²⁾ u. a.; siehe auch Frei und Ackeret]. Sobald sich aber einmal die Trypanosomen in den inneren Organen, vor allem im Nervensystem festgesetzt haben, werden sie vom Salvarsan und seinen Abkömmlingen, welche nur sehr schwer oder gar nicht in die Organe eindringen, nicht mehr genügend beeinflusst [vgl. auch die experimentellen Untersuchungen von Riquier^{1) 2)}, Stühmer^{5) 6)}]. Auch biologische Verschiedenheiten sind von Bedeutung, insofern Unterschiede in der Arzneiempfindlichkeit zwischen den verschiedenen Trypanosomen-

stämmen bestehen; so wurden unter natürlichen Verhältnissen gelegentlich Stämme beobachtet, welche eine mehr oder weniger starke natürliche Festigkeit gegen Arsenikalien besitzen [*Halberstaedter*⁵⁾, *Teichmann*]. Vielleicht entstehen solche Stämme besonders leicht bei den mehr chronisch verlaufenden Infektionen großer Tiere und des Menschen.

Arsenfeste Trypanosomenstämme zeigen nach den Versuchen von *Lake* und *Probey* interessanterweise keine parallelgehende Verminderung ihrer Empfindlichkeit gegenüber Alt- und Neosalvarsan. Während gegenüber „normalen“ Trypanosomen (*Tryp. equiperdum*) im Rattenversuch die wirksame Mindestdosis (minimum effective dose) des Salvarsans (3 bis 4 mg pro Kilogramm) etwa drei- bis viermal geringer ist als diejenige des Neosalvarsans (12 mg pro Kilogramm), zeigten bei der Auswertung mit arseinfesten Trypanosomenstämmen beide Arsenobenzolpräparate die gleiche trypanocide Wirkung. Da die toxische Mindestmenge des Salvarsans für Ratten 0.2 g pro Kilogramm und die des Neosalvarsans 0.4 g pro Kilogramm Körpergewicht beträgt, ist also nach der Angabe dieser Autoren der Heilwert des Neosalvarsans bei der Infektion der Ratten mit arseinfesten Trypanosomenstämmen doppelt so groß als derjenige des Altsalvarsans. Nachprüfungen dieser Befunde liegen bis jetzt noch nicht vor.

Bei der experimentellen Lambliose der Maus konnten *Yakimoff*, *Wassilevsky* und *Zwietkoff* durch eine einmalige intravenöse Salvarsaninjektion ($\frac{1}{1000}$ g pro 20 g Körpergewicht) Dauerheilungen erzielen. Bei der nach ein bis drei Monaten vorgenommenen Autopsie konnten bei keinem der behandelten Tiere Lamblien mehr nachgewiesen werden. Dagegen scheint ein anderer verwandter Flagellate, *Octomitus muris*, nach den therapeutischen Versuchen der genannten Autoren durch Salvarsan nicht beeinflusst zu werden. Beim Menschen konnten *Ravaut* und *Krolunitzky* durch Neosalvarsan in Kombination mit Emetin und durch Darmspülungen zwar gute Heilerfolge bei Amöbenruhr (siehe auch *Wadhams* und *Hill*), aber kein Verschwinden der Lamblien erzielen. *Cade* und *Hollande* konnten indessen mit Salvarsan, *Yakimoff* und *Solowzoff*²⁾ mit dem *Danysz*schen Luargol Fälle von Lambliose dauernd heilen [Literatur siehe bei *Best*, *Cade* und *Hollande* sowie *Stokes*⁴⁾].

Anhangsweise wären hier noch vergleichende therapeutische Versuche von *Kopnaris* bei der experimentellen *Proteosoma*- (*Plasmodium praecox*-) Infektion des Kanarienvogels mit verschiedenen chemischen Substanzen zu erwähnen. Während das Chinin eine deutliche Heilwirkung entfaltete, war *Atoxyl* wirkungslos und Salvarsan wirkte sogar verschlimmernd.

c) Bakterielle Infektionen.

Die Arsenobenzolderivate sind außer bei den verschiedensten Protozoenerkrankungen noch bei einer Reihe bakterieller Infektionskrankheiten experimentell und klinisch erprobt worden. Dabei ergab sich, daß diese Präparate auch gegenüber einigen pathogenen Bakterien im infizierten Organismus eine erhebliche therapeutische Wirksamkeit zu entfalten imstande sind.

Becker^{1) 2) 3) 4) 5)}, *Schuster*, *Bettmann* und *Laubenheimer*^{1) 2)}, *Roos*, *Bierbaum*^{1) 1a)}, *Wulff*, *Isabolinsky*, *Herbinger*, *Neufeld* und *Schiemann*, *Mokrzecki*, *Mayrhofer*, *Gsell*, *Stokes*⁴⁾ konnten zeigen, daß das Salvarsan und das Neosalvarsan beim spontanen und experimentellen Milzbrand im Anfangsstadium der Erkrankung, d. h. solange es noch nicht zu einer Milzbrandsepsis gekommen ist, sichere

Heilungen zu bewirken vermögen [vgl. auch die Reagensglasversuche von *Neufeld* und *Schiemann*, *Schiemann* und *Ishiwara*, *Schiemann*²⁾, *Hänssler*, *Tallo*, *Schlossberger* und *Bonacorsi*, *Bonacorsi*]. *Bierbaum*¹⁾ konnte außerdem feststellen, daß die kombinierte Anwendung von Salvarsan und spezifischem Milzbrandserum im Tierversuch sich besonders wirksam erwies, insofern ein heilender Einfluß dieser Kombinationsbehandlung noch mehrere Stunden nach erfolgter Infektion zu konstatieren war, d. h. zu einer Zeit, wo Serum oder Chemikale allein nicht mehr wirkten [Literatur siehe bei *Bierbaum*^{1a)}, *Steiniger*, *Frei* und *Ackeret*].

Über die therapeutische Wirksamkeit der Arsenobenzolderivate beim Schweinerotlauf liegen experimentelle Untersuchungen von *Bierbaum*¹⁾ ^{1a)} ³⁾, *Neufeld* und *Schiemann* [siehe auch *Schiemann*¹⁾, *Schiemann* und *Ishiwara*], *Baum* und *Herrenheiser* sowie *Kolle* und *Schlossberger*²⁾ [siehe auch *Kolle*⁸⁾, *Kolle* und *Leupold*, *Schlossberger* und *Hundeshagen*, *Schlossberger* und *Bonacorsi*, *Bonacorsi*] vor. Während *Baum* und *Herrenheiser* weder beim experimentell infizierten Versuchstier (Maus), noch im Reagensglasversuch eine besondere Wirksamkeit des Salvarsans und seiner Abkömmlinge feststellen konnten, wiesen die übrigen Autoren übereinstimmend nach, daß Mäuse, welche intraperitoneal mit einer mehrfach tödlichen Dosis Rotlaufbouillonkultur infiziert worden waren, durch eine einmalige, intravenöse, gleichzeitig mit der Infektion erfolgende Einspritzung von Salvarsan ($\frac{1}{300}$ g pro 20 g Körpergewicht) größtenteils (zu etwa 70%) am Leben erhalten werden konnten. Erfolgte die Behandlung einige Zeit, z. B. eine Stunde, nach der Infektion, so ließen sich durch eine einmalige Injektion nur noch einige Tiere retten; 24 Stunden später war dies jedoch nicht mehr möglich. Dagegen gelang es durch mehrmalige, 24 Stunden nach der Bakterienzufuhr einsetzende intravenöse Salvarsanbehandlung (drei bis fünf Injektionen zu je $\frac{1}{350}$ g pro 20 g) bei einem Teil der Mäuse den tödlichen Ausgang zu verhindern; in den Organen der trotz Behandlung gestorbenen Tiere konnten keine Rotlaufbacillen nachgewiesen werden: der Exitus erfolgte in Anbetracht der hohen zur Verwendung gelangten Salvarsanmenge offenbar infolge einer Salvarsanintoxikation. Durch Kombination der Salvarsantherapie mit Injektionen spezifischen Rotlaufserums gelang es *Bierbaum*¹⁾ ^{1a)}, eine Steigerung der Heilwirkung des Salvarsans zu erzielen.

*Bierbaum*¹⁾ ^{1a)} führte die therapeutische Wirkung des Salvarsans bei der Schweinerotlauf- und auch bei der Milzbrandinfektion der weißen Maus auf eine Stimulierung der antikörperbildenden Funktionen des infizierten Organismus zurück. Im Gegensatz hierzu kamen *Kolle* und *Leupold*, *Schlossberger* und *Hundeshagen* auf Grund vergleichender chemo- und serumtherapeutischer Untersuchungen beim experimentellen Schweinerotlauf der weißen Maus zu der Ansicht, daß es sich um eine direkte Beeinflussung der Infektionserreger durch das Arsenobenzolderivat handelt. Zu der gleichen Anschauung kamen auch *Neufeld* und *Schiemann* auf Grund ihrer Reagensglasversuche.

Gegen die *Bierbaumsche* Interpretation spricht zunächst die von *Bierbaum*¹⁾ selbst ermittelte Tatsache, daß die durch Salvarsan am Leben erhaltenen Mäuse bei der Reinfektion mit denselben Rotlaufbacillen keine Spur einer Immunität aufweisen. Auch die von *Bierbaum* weiterhin mitgeteilte Feststellung, daß die zur Rettung der Tiere erforderliche Salvarsanmenge um so größer ist, je später die Behandlung nach der Infektion eingeleitet wird, läßt sich nicht gut mit der Annahme in Einklang bringen, daß es lediglich die vom Körper durch den Salvarsanreiz besonders ausgiebig gebildeten Antikörper sind, welche das Zustandekommen der Infektion verhindern. *Kolle* und *Leupold*, *Schlossberger* und *Hundeshagen*, die den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution der Arsenobenzolderivate und ihrer Heilwirkung beim Schweinerotlauf studierten, konnten weiter zeigen, daß nur einige dieser Präparate eine sichere therapeutische Wirksamkeit entfalten. Von diesen war der von *Giems*^{1) 2) 3) 4)} dargestellte Arsalyt, das Bismethylaminotetraaminoarsenobenzol besonders wirksam, indem es die Mäuse noch 20 Stunden nach der Infektion mit Rotlaufbacillen zu retten vermochte. Diese im Vergleich zum Alt- und Neosalvarsan bedeutend gesteigerte Wirksamkeit ist an die Aminogruppen am Benzolring gebunden; das Hexaminoarsenobenzol, welches sich vom Arsalyt durch das Fehlen der beiden Methylgruppen unterscheidet, erwies sich beim Schweinerotlauf der Mäuse quoad Dauerheilung ebenso wirksam wie das Schweinerotlaufserum und war auch dem Arsalyt noch überlegen. Andererseits erwiesen sich Verbindungen, die reichlich Methylgruppen im Molekül enthalten, als therapeutisch wertlos. Die Methylgruppe wirkt also, wie dies schon *Ehrlich* bei seinen Trypanosomenversuchen gefunden hatte, dystherapeutisch. In vitro zeigten Arsalyt und Hexaminoarsenobenzol selbst bei langdauernder Einwirkung gar keine abtötende Wirkung, während die in vivo am schwächsten wirksamen Arsenobenzolpräparate, ebenso wie zahlreiche andere in vivo wirkungslose Substanzen im Reagensglasversuch relativ stark abtötend auf die Schweinerotlaufbacillen einwirkten. Diese Befunde sind nur durch die Annahme, daß hier eine spezifische chemotherapeutische Beeinflussung der Erkrankung vorliegt, zu erklären. Die weitere Feststellung, daß ebenso wie beim Schweinerotlaufserum ein therapeutischer Effekt mit den stark wirksamen Arsenobenzolderivaten nur so lange zu erzielen war, als das Auftreten einer Septicämie noch nicht erfolgt ist, spricht dafür, daß die Abtötung der Schweinerotlaufbacillen durch das Hexaminoarsenobenzol, den Arsalyt und auch das Salvarsan in den Organen erfolgt, wobei offenbar die Gewebe durch entsprechende Umwandlung des zugeführten Chemikals die wirksame Substanz liefern.

Bei anderen bakteriellen Infektionen, so bei Rotz (*Miessner*³⁾), bei Staphylokokken- und Streptokokken-erkrankungen (*Lucksch*, *Maie*), bei Gasödem (*Ritz* und *Schlossberger*) sowie bei der experimentellen Tuberkulose der Versuchstiere [*Arkin* und *Corper*, *Kolle* und *Schlossberger*^{3) 4)}, *M. J. Smith*] wurde Salvarsan vielfach, jedoch ohne Erfolg angewandt. Dagegen zeigen die Metallsalvarsane, speziell das Kupfer-, Gold- und Silbersalvarsan, nach den experimentellen und klinischen Untersuchungen von *Baermann*¹⁾, *Shiga* sowie *Kolle* und *Schlossberger*^{3) 4)} bei Lepra und Tuberkulose eine deutliche Wirkung auf den Krankheitsverlauf, welche bei der experimentellen Tuberkulose der Mäuse in einer Lebens-

verlängerung zum Ausdruck kommt und wohl auf die Metallkomponente zu beziehen ist. Silbersalvarsan hat nach den Untersuchungen von *Tros-sarello*³⁾ sowie *Jötten* und *Pasch* infolge seines Silbergehaltes auch eine erhebliche Wirkung auf Gonokokken.

Auf die Wirksamkeit des Salvarsans bei der durch ein ultravisibles Virus hervorgerufenen Brustseuche der Pferde wird in einem besonderen Kapitel dieses Handbuches von *Miessner* eingegangen werden.

B. Wirkungsweise des Salvarsans und seiner Derivate.

Das Salvarsan und seine therapeutisch wirksamen Derivate üben zweifellos auf gewisse Infektionserreger, vor allem auf bestimmte pathogene Spirochäten- und Trypanosomenarten im erkrankten Organismus eine direkte parasiticide Wirkung aus, die bei genügender Dosis zur Ausheilung des Krankheitsprozesses führen kann (Therapia sterilisans). Abgesehen von der im Tierversuch und in der Klinik von allen Autoren übereinstimmend beobachteten prompten Beeinflussung der im Blute und in den Krankheitsprodukten vegetierenden Krankheitserreger durch die Arsenobenzolpräparate, sprechen verschiedene experimentell festgestellte Tatsachen in dem Sinne, daß der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen in erster Linie darin besteht, daß sie auf Grund spezifischer Affinitäten von den Mikroorganismen aufgenommen werden und daß sie dann ihre an den dreiwertigen Arsenrest gebundene toxische Wirkung auf die Leibessubstanz der Parasiten entfalten.

Daß tatsächlich eine derartige Verankerung des Salvarsans am Protoplasma bestimmter Krankheitserreger, besonders der Spirochäten und Trypanosomen stattfindet, wurde zunächst durch Untersuchungen über salvarsanresistente Trypanosomen- und Spirochätenstämme von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern [*Gonder*²⁾ ³⁾ ⁵⁾ ⁶⁾, *Kudicke*¹⁾ ^{1a)}, *Ritz*¹⁾; siehe auch *Ehrlich* und *Gonder*¹⁾ ²⁾] und nach ihnen von verschiedenen anderen Autoren [*Morgenroth* und *Halberstaedter*⁴⁾, *Morgenroth* und *Rosenthal*⁴⁾, *Halberstaedter*⁴⁾] [vgl. S. 60; siehe auch *Schlossberger*³⁾] nachgewiesen. Wie *Ehrlich*⁹⁾ vor allem mit Natrium arsenicosum, Arsazetin, Arsenophenylglycin und Salvarsan sowie mit Farbstoffen der Triphenylmethan-, Benzidin-, Akridin-, Pyronin- und Oxazinreihe zeigte, ist die entweder durch progressive vorsichtige Behandlung mit allmählich steigenden Dosen im Verlauf vieler Tierpassagen („adaptive Festigung“) oder sprunghaft, mit einem Schlage („mutative Festigung“; *Ehrlich*⁹⁾ ¹⁸⁾, *Kudicke*¹⁾] zustande kommende Arzneifestigkeit der Krankheitserreger dadurch charakterisiert, daß die Infektion durch das betreffende, bei normalen Stämmen wirksame Mittel entweder nur sehr schwer („relative Festigkeit“; *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe*) oder überhaupt nicht („absolute Festigkeit“; *Ehrlich*⁸⁾) beeinflußt wird. In Anbetracht der Tatsache, daß

arzneifeste Stämme ihre Festigkeit vielfach durch lange Passagereihen hindurch, unter Umständen auch in anderen Tierarten, unverändert beibehalten, kommt die Möglichkeit, daß es sich bei dieser Erscheinung etwa um eine Gewöhnung des Wirtsorganismus an das betreffende chemische Agens (vgl. z. B. Arsen- oder Chiningewöhnung) handeln könne, zur Erklärung des Phänomens nicht in Betracht. Da jedoch andererseits die Arzneifestigkeit durch eine gewisse Spezifität ausgezeichnet ist (vgl. S. 60), da weiterhin derart arzneifest gewordene Mikroorganismen im Reagensglasversuch durch hohe, für therapeutische Zwecke beim infizierten Versuchstier nicht mehr anwendbare Dosen der betreffenden chemischen Substanz noch abgetötet werden können [*Ehrlich*⁹), *Mesnil* und *Brimont*⁴), *Neven*, *Gonder*⁵)], ist damit bewiesen, daß es sich bei dem Festigungsvorgang um eine Änderung des Parasitenprotoplasmas unter der Wirkung des Chemikales, d. h. um eine direkte Einwirkung der chemischen Substanz auf die Mikroorganismenzelle handeln muß. *Ehrlich*⁹) führte auf Grund seiner Chemozeptoretheorie die Arzneifestigkeit darauf zurück, daß die Avidität der betreffenden Chemozeptoren der Parasiten dem entsprechenden Mittel gegenüber herabgemindert ist, und zwar bei absolut festen Stämmen so weit, daß die Parasitotropie der chemischen Substanz im Vergleich mit ihrer Organotropie gleich Null geworden ist. Es handelt sich also nach dieser *Ehrlichschen* Theorie bei der Festigung nicht, wie bei den Rezidivstämmen, um einen Rezeptorenschwund.

Auf Grund von therapeutischen Versuchen mit Salvarsan an Trypanosomenstämmen, welche gegen Substanzen verschiedener chemischer Gruppen maximal gefestigt waren („*Cribrum therapeuticum*“), nahm *Ehrlich*²⁸) an, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol und seine Abkömmlinge offenbar durch den sogenannten *Orthoamidophenoloceptor* an den Parasiten primär verankert werden [vgl. auch *Morgenroth* und *Halberstaedter*⁴)]. Dafür schien ihm vor allem auch die Tatsache zu sprechen, daß das Arsenophenol durch den Eintritt von Amidogruppen (in Orthostellung zur Hydroxylgruppe) eine außerordentliche Steigerung vor allem der spirochäticiden Eigenschaften erfährt. Im Gegensatz zum Salvarsan ist nämlich z. B. das Arsenophenylglycin, welches ungefähr denselben Arsengehalt wie Salvarsan aufweist, beim menschlichen Rückfallfieber, selbst bei beträchtlicher Dosierung fast vollkommen wirkungslos [*Iversen*⁵)]. Immerhin scheint jedoch die starke spirochäticide Wirksamkeit nicht auf die mit dem Orthoamidophenoloceptor ausgestatteten Arsenobenzolderivate beschränkt zu sein, wie die Versuche mit den Halogensubstitutionsprodukten des Arsenophenols (*Ehrlich* und *Hata*) sowie vor allem die experimentellen und klinischen Ergebnisse mit den Sulfoxylsalvarsanen [*Kolle*⁵) u. a.] beweisen.

Weiterhin ist auch die Tatsache, daß die therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans und seiner Derivate sehr wesentlich von der Natur der an die Benzolreste verankerten Seitenketten [z. B. dystherapeutische Wirkung der Methylgruppen; vgl. *Bertheim*²), *Bardet*³), *Kolle* und *Schlossberger*²), *Kolle* und *Leupold*, *Schlossberger* und *Hundeshagen*] abhängig und daß die

Stärke der Wirkung der Dosis des Arsenobenzolpräparates ziemlich parallel ist, nur durch eine direkte Beeinflussung der Krankheitserreger zu erklären. So konnten schon *Ehrlich* und *Hata* und nach ihnen die zahlreichen anderen Autoren, welche über die Heilwirkung des Salvarsans und seiner Abkömmlinge Untersuchungen angestellt haben, zeigen, daß eine Abtötung sämtlicher Infektionserreger im erkrankten Organismus und derart ein dauernder Heileffekt bei infizierten Versuchstieren nur nach Applikation einer gewissen Mindestmenge der Substanzen eintritt, und daß diese Mindestdosis je nach dem gewählten Präparat und nach der Stärke der Infektion, d. h. der Zahl der Erreger wechselt. Zahlenmäßig wurden diese Beziehungen, welche zwischen der im Organismus vorhandenen Menge der Krankheitserreger und des zu ihrer Abtötung notwendigen Salvarsanquantums bestehen, durch viele, vor allem amerikanische Autoren, insbesondere durch *Kolmer*, *Schamberg* und *Raiziss*^{1) 2)} [siehe auch *Kolmer*¹⁾ sowie *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁶⁾ ⁸⁾], *Voegtlin* und *Smith*²⁾ ³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾, *Voegtlin* und *Miller*, *Voegtlin* und *Thompson*, *Voegtlin*, *Dyer* und *Miller*, *Dale* und *White*^{1) 2)}, *B. Macallum* u. a. (siehe auch *Lehnhoff-Wyld*) untersucht. *Kolmer*, *Schamberg* und *Raiziss*^{1) 2)} fanden z. B., daß Ratten von 100 g Körpergewicht, welche mit 400.000 Trypanosomen (*Trypanosoma equiperdum*) infiziert und 24 Stunden später mit Salvarsan behandelt wurden, mindestens 1 mg Salvarsan zur Sterilisation benötigten, während bei einer entsprechenden Infektion mit 2.000.000 Krankheitserregern wenigstens 2 mg zur Erzielung einer Dauerheilung erforderlich waren. Die Feststellung, daß im zweiten Falle nur 2 mg, und nicht etwa, der gegenüber dem ersten Versuch fünfmal größeren Infektionsdosis entsprechend, 5 mg zur Sterilisierung erforderlich waren, beruht offenbar darauf, daß nur ein Teil des injizierten Arsenobenzolderivates in Wirksamkeit tritt, während der Rest unbenutzt ausgeschieden wird (vgl. *Lehnhoff-Wyld*).

Bei Behandlung mit subtherapeutischen Salvarsandososen werden die Parasiten in der Hauptsache lediglich in ihrer Entwicklung gehemmt und nur zum kleinen Teil abgetötet. Die therapeutische Wirkung des Arsenobenzolderivates ist deshalb hier nur vorübergehender Art und äußert sich in einer Abschwächung oder Verzögerung des Infektionsverlaufes. Sobald aber durch die im Körper stattfindenden Entgiftungs- und Ausscheidungsvorgänge die im Organismus vorhandene Menge wirksamer Substanz unter einen gewissen Schwellenwert gesunken ist, kommt es zu einer raschen Vermehrung der Erreger und demgemäß zu einem Fortschreiten der Infektion bzw. zu Rezidiven. Noch geringere, nicht mehr entwicklungshemmend wirkende Salvarsandososen üben sogar, wie die Tier- und Reagensglasversuche von *Bronfenbrenner* und *Noguchi*, *Kolle*⁵⁾, *Plaut* und *Mulzer*⁷⁾ u. a., ferner die klinischen Beobachtungen von *Iversen* (bei *Recurrans*) sowie *Iversen* und *Tuschinsky* (bei *Malaria*), von *v. Notthafft*, *Frei*^{1) 2)}, *Stokes*⁴⁾ u. a. (bei *Syphilis*) zeigen, einen Reiz auf die Krankheitserreger aus, der zu einer verstärkten Vermehrung, eventuell auch zu einer Dissemination und Generalisation der Infektion (bei der experimentellen

Syphilis des Kaninchens) führen kann („oligodynamischer Konträreffekt“ *Ehrlichs*).

Einen weiteren Beweis für die direkte Verankerung der Arsenobenzolderivate durch die Parasitenzelle bilden endlich die Ergebnisse von Untersuchungen über die Wirkung des Salvarsans und anderer Arsenobenzolderivate auf geeignete Mikroorganismen im Reagensglase [*Ehrlich* und *Hata*, *H. C. Plaut*, *de Napoli*, *Truffi* und *Sabbia*, *Castelli*³⁾, *Gonder*⁴⁾, *Halberstaedter*⁵⁾, *Swift* und *Ellis*^{1 2)}, *Neufeld* und *Boecker*, *Dub*²⁾, *Simič* u. a.]. Während *Hata* (siehe bei *Ehrlich* und *Hata*), *H. C. Plaut*, *Truffi* und *Sabbia*, neuerdings auch *Krantz*, *Lee* sowie *Prunell* in vitro keine Beeinflussung von Recurrens- und Syphilis-spirochäten in vitro feststellen konnten, wies *Castelli*³⁾ unter *Ehrlichs* Leitung nach, daß Hühnerspirochäten, welche im Reagensglase eine viertel bis eine Stunde unter der Wirkung einer Neosalvarsankonzentration 1:1000 bis 1:6000 gestanden hatten, zwar keine Einbuße ihrer Beweglichkeit zeigten, jedoch trotz vorherigen wiederholten Auswaschens nach intramuskulärer Verimpfung an Reisvögel bei diesen außerordentlich empfindlichen Tieren keine Infektion hervorriefen. Dieselbe Beobachtung konnte *Castelli*³⁾ weiterhin bei Recurrensspirochäten machen; die Parasiten zeigten nach 15 Minuten langem Aufenthalt in Neosalvarsanverdünnungen 1:200 bis 1:1000 keinen Verlust ihrer Beweglichkeit, waren aber trotz Abzentrifugierens der Neosalvarsanlösung und Waschens mit verdünntem Pferdeserum nicht mehr imstande, nach intraperitonealer Verimpfung auf Mäuse bei diesen eine Infektion hervorzurufen, während bei Verwendung entsprechender Verdünnungen des reinen Hyralsdits keine Herabsetzung der Virulenz festzustellen war. Diese Beobachtungen, welche hernach von *Gonder*⁵⁾, *Swift* und *Ellis*^{1a 2)}, *Neufeld* und *Boecker* sowie *Simič* an Recurrens- und Hühnerspirochäten, von *Gonder*⁵⁾ und *Simič* (siehe auch *Fusco* sowie *Moldovan*) an Trypanosomen bestätigt und erweitert wurden, sind zweifellos nur durch die Annahme zu erklären, daß die Arsenobenzolderivate von den Parasitenzellen aufgenommen und festgehalten werden. Auch die Feststellung von *Ullmann*⁴⁾, daß bei naganader recurrensinfizierten und hernach mit Salvarsan behandelten Versuchstieren der parasitenhaltige Blutkuchen wesentlich mehr Arsen enthält als das Blutserum, während bei normalen Tieren nach Salvarsaninjektionen sich das Arsen in ungefähr gleichen Mengen im abzentrifugierten Blutkuchen und im Serum findet, spricht in diesem Sinne. Weiterhin konnte *Lennhoff* dadurch, daß er Ausstriche des spirochätenhaltigen Reizserums syphilitischer, mit Salvarsan injizierter Kaninchen mit einem Gemisch von Ferricyankalium und Eisenchlorid behandelte, infolge der reduzierenden Eigenschaften des von den Spirochäten gespeicherten Arsenobenzolderivates eine Metallimprägnation der Krankheitserreger erzielen. Endlich hat *Simič* im Protoplasma von Trypanosomen, welche er 20 Minuten lang mit einer schwachen Neosalvarsanlösung im Reagensglase behandelt, hernach abzentrifugiert und fünfmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen hatte, mittels der *Abelinschen* Farbreaktion [siehe *Abelin*¹⁾] direkt nachgewiesen, daß die Arsenobenzolderivate in die Parasitenzelle hineingelangen (vgl. auch *Voegtlin*, *Dyer* und *Leonard*; siehe S. 66).

Wenn demnach die Heilwirkung des Salvarsans besonders bei Spirochäten- und Trypanosomeninfektionen mit Sicherheit in erster Linie auf eine direkte Beeinflussung der Krankheitserreger bezogen werden muß, so erhebt sich nunmehr die weitere Frage, ob diese abtötende Wirkung durch das Salvarsan als solches oder durch gewisse, unter dem Einfluß der Körper-

säfte oder der Parasiten aus dem Arsenobenzolpräparat entstehende Spaltungs- oder Abbauprodukte zustandekommt. Auf Grund der Resultate seiner vergleichenden Heilversuche und Toxizitätsprüfungen mit den von ihm dargestellten Substitutions- und Reduktionsprodukten der Phenylarsinsäure vertrat *Ehrlich*²⁸⁾ die Anschauung, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol als ganzes Molekül das im Organismus parasitocid wirkende Agens darstelle. Er stellte sich die therapeutische Wirkung des Präparates so vor, daß nach der Verankerung der Substanz in dem Parasitenprotoplasma die „toxophore“ Arsenogruppe die Abtötung der Krankheitserreger bewirkt. Gegen diese ursprüngliche Interpretation der Wirkungsweise des Salvarsans, welche also den eigentlichen Heileffekt nur dem intakten Arsenobenzolmolekül vindiziert, wurden jedoch im Laufe der Jahre auf Grund experimenteller Untersuchungen mehrfache Einwände erhoben.

Insbesondere ist die von *E. Hoffmann*²⁾, *Levaditi* und *Twort*, *Levaditi* und *Arzt*, *Mc. Intosh*, *Salmon* und *Browne*¹⁾, *Usuelli*, *Neufeld* und *Boecker*, *Gonder*⁵⁾, *Castelli*³⁾, *Stühmer*³⁾ u. a. gemachte, neuerdings insbesondere durch *Voegtlin* und *Smith*²⁾ ^{3) 4)}, *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*⁸⁾ sowie *Simić* bestätigte Feststellung, daß die Abtötung der Trypanosomen und Spirochäten im infizierten Tierorganismus und auch im Reagensglase nicht sofort nach der Salvarsaneinverleibung, sondern erst nach einer, je nach dem betreffenden Mikroorganismenstamm verschiedenen Latenzperiode erfolgt, nicht ohne weiteres mit der Annahme vereinbar, daß das unveränderte Salvarsan das parasitocid wirksame Agens darstellt. Vielmehr legten diese Befunde die Annahme nahe, daß die parasitocid wirkende Substanz in ähnlicher Weise, wie dies *Ehrlich* für das Atoxyl nachgewiesen hatte (siehe S. 59), erst durch gewisse chemische Umsetzungen des Salvarsanmoleküls im Organismus bzw. im Reagensglase gebildet wird.

Für eine derartige Auffassung sprechen neben der außerordentlichen Reaktionsfähigkeit und Labilität der Arsenobenzolderivate vor allem die neueren Untersuchungen von *Voegtlin* und *Smith*²⁾ ⁴⁾ (siehe auch S. 60 sowie Tabelle 15). Wie nämlich diese Autoren durch vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen drei- und fünfwertigen Arsenikalien (vgl. Tabelle 15) bei der experimentellen Dourineinfektion der weißen Ratte zeigen konnten, tritt bei den dreiwertigen aromatischen Arsenverbindungen vom Typus der Arsinoxyde ($R \cdot As = O$) nach intravenöser Einverleibung die therapeutische Wirkung auf die Krankheitserreger schon innerhalb kürzester Zeit, meist schon nach wenigen Minuten ein, während bei den Arsenoverbindungen ($R \cdot As = As \cdot R$) und besonders bei den mit dem fünfwertigen Arsenrest ausgestatteten aromatischen Arsenikalien [Arsinsäuren; $R \cdot AsO(OH)_2$] erst nach Ablauf mehrerer Stunden eine Verminderung oder ein Verschwinden der im Blute befindlichen Parasiten festzustellen war. *Voegtlin* und *Smith*²⁾ ^{3) 4)} schließen daraus, daß die Verbindungen des Arsinoxydtypus unverändert und unmittelbar auf die Trypanosomen einwirken, während sowohl die Arsenoverbindungen wie auch die Arsinsäuren erst nach ihrer Oxydation bzw. Reduktion zu Arsinoxydverbindungen eine parasitocide Wirksamkeit entfalten können. Als weitere Stütze für ihre Annahme führen sie die von ihnen gemachte Beobachtung an, daß wässrige Lösungen des Salvarsandinatridiumsalses oder des Neosalvarsans beim Stehen an der Luft oder beim

Schütteln [siehe auch *Schamberg*, *Kolmer* und *Raziss*⁸), *Simić*] nicht nur eine Zunahme ihrer Giftigkeit, sondern auch gleichzeitig ihrer trypanociden Eigenschaften unter Wegfall der nach intravenöser Injektion frisch bereiteter Salvarsan- und Neosalvarsanlösungen sonst zu beobachtenden Latenzperiode erfahren. Vor allem konnten *Voegelin* und *Smith*²) aber zeigen, daß derartige beim Stehen an der Luft veränderte Lösungen des Dioxydiamidoarsenobenzols ebenso wie die Lösungen des Paraoxymetaaminophenylarsinoxyds in vitro eine momentane abtötende Wirkung auf Trypanosomen entfalten. Da im Organismus die Oxydationsprozesse die Reduktionsvorgänge überwiegen, ist es nach diesen Autoren verständlich, daß die Umwandlung des Salvarsans oder Neosalvarsans in die wirksame Oxydstufe wesentlich rascher erfolgt, d. h. daß hier die Latenzzeit eine kürzere ist als bei den Arsinsäuren (Atoxyl usw.), welche durch Reduktionsvorgänge in das parasitocid wirkende Agens übergeführt werden müssen.

Simić, welcher durch Versuche mit Neosalvarsan bei der Recurrens- und Nagana-infektion der weißen Maus diese Angaben im allgemeinen bestätigte, konnte weiterhin durch Versuche an Mäusen, welche mit Salvarsan vorbehandelt waren und dann nach der Infektion aufs neue behandelt wurden, nachweisen, daß bei Trypanosomen schon das unveränderte, im Blute kreisende Arsenikale in die Parasitenzelle eindringt und dort offenbar oxydiert wird, während Recurrensspirochäten wahrscheinlich nur das Oxydationsprodukt in sich aufnehmen. Da indessen in seinen Versuchen mit naganainfizierten Mäusen nach intravenöser Injektion stärkerer Neosalvarsandosen (0.005 g pro 20 g Maus) die latente Periode nicht mehr festzustellen war, d. h. da in diesem Falle die Trypanosomen schon innerhalb der ersten halben Stunde vernichtet wurden, nimmt *Simić* an, daß Trypanosomen, nicht aber Recurrensspirochäten, schon durch das unveränderte Neosalvarsan, allerdings nur nach Anwendung größerer Mengen geschädigt werden. Die Beobachtung, daß Recurrensspirochäten im Gegensatz zu den Trypanosomen ohne Rücksicht auf die Neosalvarsankonzentration des Blutes erst nach Ablauf der Latenzzeit beeinflusst werden, führt *Simić* darauf zurück, daß mit der Oxydation auch eine Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften (Ladung, Molekülgröße, Dispersität der Lösung) der Neosalvarsanlösung verbunden ist und daß derart dessen Aufnahme durch die Spirochäten überhaupt erst ermöglicht wird. In diesem letzteren Sinne sprechen auch die Ergebnisse früherer Untersuchungen von *Swift* und *Ellis*²) (siehe auch *Swift*) sowie *Stühmer*³), welche eine merkliche Steigerung der spirochätociden Wirkung des Serums salvarsanbehandelter Menschen und Meerschweinchen durch halbstündiges Erhitzen auf 56° feststellen konnten.

Mit der Auffassung, daß das in den Organismus eingebrachte Dioxydiamidoarsenobenzol erst nach seiner Umwandlung in das Paraoxymetaaminophenylarsinoxyd die charakteristischen Wirkungen auf die zur Klasse der Trypanosomen und Spirochäten gehörenden Krankheitserreger entfaltet, steht die Tatsache, daß das Arsinoxyd eine wesentlich höhere Giftigkeit für den Organismus besitzt als die Arsenobenzolverbindung, nicht in Widerspruch. Da nämlich einerseits nach den Heilversuchen der genannten Autoren die Umwandlung des injizierten Salvarsans in die wirksame Substanz nach intravenöser Einspritzung im Verlauf mehrerer Stunden, nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion wohl noch langsamer erfolgt, da andererseits nach den Untersuchungen zahlreicher Autoren (siehe S. 133) die Ausscheidungsvorgänge von seiten des Organismus schon unmittelbar nach der Salvarsanapplikation einsetzen, da außerdem vielleicht

noch sonstige, durch die Abwehrmaßnahmen des Körpers bedingte Entgiftungsvorgänge von seiten gewisser Organe interferieren, kann man sich sehr wohl vorstellen, daß die erträgliche Dose des Dioxydiamidoarsenobenzols und seiner Substitutionsprodukte wesentlich größer ist als der Arsinoxydmenge, die sich auf Grund rechnerischer Überlegungen daraus bilden müßte, eigentlich entspricht (siehe insbesondere *Hooper, Kolls und Wright* sowie *Voegtlin, Dyer und Miller*).

Eine gewisse Stütze für die Annahme, daß bei der Salvarsantherapie nicht das unveränderte Arsenobenzolmolekül, sondern dessen im Körper entstehendes Oxydationsprodukt die eigentlich wirksame Substanz darstellt, bildet auch die experimentelle und klinische Erfahrungstatsache, daß die diffusibleren Salvarsanpräparate, welche nach parenteraler Zufuhr zum großen Teil sehr rasch wieder aus dem Körper bzw. dem Blute entfernt werden, wie z. B. das Neosalvarsan und vor allem das französische Sulfarsenol gegenüber dem Altsalvarsan eine Herabsetzung der therapeutischen Wirksamkeit (auf gleichen Arsengehalt bezogen) besonders bei den septicämischen Infektionen (z. B. Hühnerspirochätose, Recurrens- und Trypanosomeninfektionen der Maus und Ratte) aufweisen. Entsprechend dem Arsengehalt müßten sich z. B., wie *Ehrlich*²³) angibt, die heilenden Mengen des Altsalvarsans (Arsengehalt zirka 30%) und des Neosalvarsans (Arsengehalt zirka 19%) etwa wie 1:1·5 verhalten. In Wirklichkeit ist aber das Verhältnis ein anderes zu ungunsten des Neosalvarsans. Es verhalten sich nämlich nach den Versuchen einiger Autoren die wirksamen Mindestdosen des Alt- und des Neosalvarsans bei verschiedenen Infektionen folgendermaßen:

<i>Castelli</i> ³): Spiroch. Obermeieri (an Mäusen)	1:1·78
Hühnerspirochätose.	1:1·7
Kaninchensyphilis	1:1·5
<i>Schamberg, Kolmer und Raiziss</i> ⁶): Trypanosoma equiperdum (an Ratten)	1:1·75
<i>Voegtlin und Smith</i> ⁴) (siehe auch <i>Voegtlin und Miller</i>)	
Trypanosoma equiperdum	1:1·7

Dadurch, daß bei den durch chemische Substitution in ihrer Diffusionsfähigkeit gesteigerten Arsenobenzolderivaten nicht nur die therapeutische Wirksamkeit, sondern auch die Toxizität eine Verminderung erfährt, braucht naturgemäß der chemotherapeutische Index dieser Präparate keine Verschlechterung gegenüber dem Altsalvarsan aufzuweisen. Es ist, wie insbesondere die Heilversuche mit den Zuckersalvarsanverbindungen (*Ritz und Wüest* u. a.) zeigen, sogar möglich, daß der chemotherapeutische Quotient trotz der erhöhten Diffusionsfähigkeit eine Verbesserung zeigt. Immerhin weist aber die Gegenüberstellung der therapeutisch wirksamen Mindestdosen auf die Bedeutung des zeitlichen Moments bei der Arsenobenzolwirkung hin. Es ist zweifellos anzunehmen, daß die von Klinikern mehrfach hervorgehobene stärkere Heilwirkung des Altsalvarsans bei intramuskulärer Applikation gegenüber der heute üblichen intravenösen Behandlungsmethode sowie die erhebliche therapeutische Wirksamkeit der Sulfoxylsalvarsane [*Kolle*⁵)] bei der Syphilis auf einer anhaltenderen Beeinflussung der Krankheitserreger durch das wirksame Agens beruht. Bei den Versuchen, diese Tatsachen durch die Diffusibilität zu erklären, ist aber stets zu beachten, daß alle die Ausscheidung usw. beeinflussenden Faktoren durch die das physikalische Verhalten bestimmende Konstitution des Moleküls, namentlich durch das Verhalten der Amidogruppen, bedingt sind.

Bei der Salvarsanbehandlung ist der Sitz der Depots für die Wirksamkeit der eingespritzten Salvarsanmenge zweifellos von einer gewissen Bedeutung. Während z. B. das intramuskulär injizierte Altsalvarsan lange Zeit in therapeutisch wirksamer Form am Orte der Injektion liegen bleibt (siehe S. 134), wird in den nach intravenöser Einverleibung sich bildenden multiplen Salvarsandepots in den inneren Organen das Arsenobenzol offenbar rascher abgebaut und in eine unwirksame Form übergeführt. Dadurch erklärt es sich, daß unter Umständen trotz relativ hohen Arsengehaltes gewisser innerer Organe Rezidive auftreten können. Daneben spielen aber hinsichtlich der Schnelligkeit des Abbaues auch noch die chemische Konstitution des betreffenden Präparates, d. h. die im Arsenobenzolmolekül substituierten Seitenketten, offenbar eine gewisse Rolle. Im Gegensatz zum Altsalvarsan tritt z. B. beim Sulfoxylsalvarsan diese Umwandlung des Moleküls in den Organzellen offenbar wesentlich langsamer ein, wie insbesondere die prophylaktischen Versuche von *Kolle* und *F. Leupold* (siehe Tabelle 13) beweisen.

Nach den vergleichenden Tierversuchen (an Ratten) von *Voegtlin* und *Thompson* mit verschiedenen Arsinoxyden, Arsenobenzolverbindungen und Arsinsäuren, werden die mit dem dreiwertigen Arsenrest ausgestatteten Arsinoxyde, welche von den untersuchten drei Gruppen noch in den geringsten Dosen im Organismus toxisch und trypanocid (bei Dourine) wirksam sind, am langsamsten durch Nieren und Darm ausgeschieden, während die nur wenig giftigen und trypanocid wenig wirksamen Arsinsäuren nach parenteraler Zufuhr auch am raschesten aus dem Körper wieder entfernt werden. So wurden z. B. bei der Paraoxymetaaminophenylarsinsäure im Verlauf der auf die intravenöse Injektion folgenden sechs Stunden im Urin 79-88%, innerhalb der ersten 24 Stunden 93-66% des einverleibten Arsens in Urin und Faeces nachgewiesen, während nach Einspritzung des Paraoxymetaaminophenylarsinoxyds in denselben Zeiten nur 4-24% bzw. 19% des zugeführten Arsenquantums festzustellen waren. Die Ausscheidung der Arsenobenzolverbindungen, welche sowohl hinsichtlich ihrer Toxizität, wie auch ihrer parasitociden Eigenschaften eine Mittelstellung zwischen diesen beiden Extremen einnehmen, erfolgt nach den Untersuchungen von *Voegtlin* und *Thompson* im allgemeinen langsamer als diejenige der Arsinsäuren und rascher als diejenige der Arsinoxyde. So waren nach intravenöser Einspritzung von Altsalvarsan (Dinatriumsalz) in dem während der ersten sechs Stunden entleerten Urin 6-05% und in Urin und Faeces während der ersten 24 Stunden 93-46% des zugeführten Arsens nachweisbar; beim Neosalvarsan betrugen die entsprechenden ausgeschiedenen Arsenmengen 34-48% bzw. 87-66% und beim Silbersalvarsan 16-09% bzw. 37-83% (vgl. auch *Wechselmann*, *Lockemann* und *Ulrich*). Nach der Ansicht von *Voegtlin* und *Thompson* beruhen die hier sowohl zwischen den drei Gruppen von organischen Arsenikaalien hinsichtlich des toxischen Verhaltens und der trypanociden

Eigenschaften nachgewiesenen Unterschiede, wie auch die zwischen den verschiedenen Repräsentanten der einzelnen Gruppen in dieser Beziehung festgestellten Differenzen auf Verschiedenheiten des physikalischen Verhaltens, die ihrerseits wieder durch die chemische Konstitution bedingt sind. Vor allem nehmen sie an, daß die Einführung von Säuregruppen in das Molekül die Diffusibilität der Substanzen und dadurch die besonders in den ersten Stunden nach der Einverleibung in den Exkretionsprodukten nachweisbare Arsenmenge erheblich erhöht. Eine Stütze für diese Annahme erblicken die genannten Autoren u. a. in der von *Sieburg* gemachten Feststellung, daß nach intravenösen Salvarsaninjektionen keine Arsenobenzolverbindungen, sondern nur deren wesentlich diffusibleren Oxydationsprodukte, nämlich Arsinsäuren, in den Urin übertreten.

Einen Beweis für die Auffassung, daß bei den aromatischen Arsenverbindungen Toxizität und therapeutische Wirksamkeit einerseits, Ausscheidungsgeschwindigkeit andererseits in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen, bilden ferner die Versuche von *Voegtlin*, *Dyer* und *Miller*, welche die toxische und trypanocide Wirksamkeit verschiedener organischer Arsenikalien an Ratten, bei denen zum Teil der Gallengang, zum Teil beide Ureteren unterbunden worden waren, vergleichend prüften. Es zeigte sich nämlich, daß bei denjenigen Arsenverbindungen, welche unter normalen Verhältnissen ausschließlich oder zum großen Teil rasch durch die Nieren ausgeschieden werden, also vor allem bei den Arsinsäuren, aber auch bei den Arsenobenzolverbindungen, durch die Uretherenunterbindung eine Steigerung der trypanociden (bei *Dourine*) und toxischen Wirkungen eintritt, während bei denjenigen Arsenikalien, welche nur langsam durch die Niere aus dem Körper entfernt werden, nämlich bei den Arsinoxyden, keine Änderung der pharmakodynamischen Wirksamkeit durch diesen Eingriff zu beobachten war. Andererseits war durch die Unterbindung des Gallenganges eine Erhöhung der trypanociden Eigenschaften, aber keine wesentliche Änderung der toxischen Eigenschaften des Alt- und Neosalvarsans, dagegen gar keine Beeinflussung der toxischen und parasitociden Wirkungen des Atoxyls feststellbar.

In Anbetracht unserer geringen Kenntnisse über die im Organismus zwischen einverleibten chemischen Substanzen einerseits, den Körperzellen und Gewebesäften bzw. den Krankheitserregern andererseits sich abspielenden Wechselwirkungen ist es heute auf Grund der bisher vorliegenden spärlichen Tatsachen noch nicht möglich, den Zusammenhang zwischen therapeutischer Wirksamkeit der Arsenobenzolderivate und dem Verlauf ihrer chemischen Umwandlungen, der Schnelligkeit ihres Abbaues und ihrer Ausscheidung genau zu präzisieren. Immerhin scheint festzustehen, daß bei der Salvarsanbehandlung eine Durchtränkung des erkrankten Organismus mit der wirksamen Substanz während einer gewissen Zeit von Bedeutung für die Erzielung eines Heileffektes ist (siehe insbesondere *Lehnhoff-*

Wyld, Voegtlin und Thompson sowie Lévy-Bing und Féron). Andererseits bedeutet aber ein zu langes Verweilen der therapeutisch wertlosen Abbauprodukte des Salvarsans im Körper wegen der dadurch bedingten Möglichkeit der Spätschädigungen offenbar eine gewisse Gefahr für den Organismus.

Wie erstmals Ehrlich⁷⁾ auf Grund seiner chemotherapeutischen Untersuchungen mit den verschiedensten Chemikalien richtig erkannte, spielt neben der direkten Beeinflussung der Krankheitserreger die Auslösung der Abwehrkräfte des Organismus bei dem Zustandekommen der chemotherapeutischen Heilung von Infektionskrankheiten eine wesentliche Rolle. Man hat sich den Vorgang bei der definitiven Sterilisierung des infizierten Körpers in der Weise vorzustellen, daß zunächst durch das Chemikale ein Teil der Parasiten abgetötet wird und daß dann durch die als Reaktion auf die Giftwirkung der aufgelösten Parasiten einsetzende Bildung spezifischer Antikörper, bei der die Chemikalien ferner als Stimulans auf die antikörperliefernden Zellen wirken (siehe unten), der übriggebliebene Rest der Erreger der Vernichtung anheimfällt. Auf diese Weise erklärt sich zum Teil die stärkere Wirkung der Arsenobenzolderivate im Heilversuch im Vergleich mit der prophylaktischen Anwendung sowie die Erscheinung, daß die Therapie bei voll entwickelter Infektion vielfach bedeutend wirkungsvoller ist als zu Beginn der Erkrankung, wenn noch relativ wenig Parasiten vorhanden sind. Ehrlich⁷⁾ bezeichnete diesen Reiz, der durch das Zugrundegehen zahlreicher Krankheitserreger auf die immunkörperbildenden Organe des infizierten Tierkörpers ausgeübt wird, als „Ictus immunisatorius“. Bei den mit einer Krisis endigenden Infektionskrankheiten wird dieser Ictus immunisatorius von dem Körper selbst, häufig ohne therapeutische Maßnahmen herbeigeführt. Da bei solchen Infektionen dauernd Infektionserreger zugrunde gehen und Antikörper auslösen, tritt, wenn die Schwelle der Antikörper-Antigen-Einstellung überschritten ist, die Krise infolge plötzlichen Unterganges aller Erreger ein.

Die Bedeutung des Ictus immunisatorius bei der therapeutischen Wirksamkeit der Salvarsanpräparate wurde vor allen Dingen von Ehrlich^{13) 16) 18) 19) 20) 21) 23) 28) 29) 30)}, sowie Ehrlich und Gonder^{1) 2)}, ferner von Mc. Intosh, Russi, Alston, Margulies²⁾, Salmon⁵⁾, Levaditi⁴⁾, Levaditi und Arzt, Levaditi und Mutermilch^{1) 2)}, Weisbach, Ritz¹⁾, Kolle^{6) 7) 13)}, Lorentz, Kudicke und Feldt, Rosenthal³⁾ u. a. nachgewiesen. Die Funktion der immunkörperbildenden Organe wird offenbar nicht nur durch die im Anschluß an die Arsenobenzolmedikation in großen Mengen zugrunde gehenden Mikroorganismen, sondern wohl auch durch das Arsenikale selbst angeregt, wie die diesbezüglichen Angaben zahlreicher Autoren beweisen, welche bei normalen Versuchstieren, denen sie irgendwelche Bakterien, Toxine oder Zellen injizierten und die sie sodann mit Salvarsan behandelten, eine starke Steigerung der Antikörperproduktion im

Vergleich mit den nicht salvarsanbehandelten Kontrolltieren feststellen konnten [Friedberger und Masuda, Ehrlich²¹), Lippmann¹)²), Neuber²), Strubell, Yoshimura, Boehncke¹)²), Nicolas, Courmont und Gaté, Courmont und Durand, Ciuca, Toyama und Kolmer, E. W. A. Walker, Tunnickliff; siehe dagegen Reiter]. Auf dieser letzterwähnten stimulierenden Wirkung der Arsenobenzolpräparate auf die Bildungsstätten der Antikörper beruht offenbar die gelegentlich beobachtete therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans bei solchen Infektionskrankheiten, deren Erregern gegenüber das Arsenikale keine direkte spezifische Wirksamkeit entfaltet [siehe insbesondere Stokes⁴)].

Neben der Anregung der spezifischen Antikörperreaktion durch die Chemotherapeutica muß man nach Kolle¹²) (siehe auch bei Kolle und Hetsch) auch die Auslösung von anderen, die Mikroben schädigenden oder vernichtenden nichtspezifischen Reaktionsprodukten annehmen. Außerdem kann sich im Verlaufe einer Infektion die Fähigkeit des infizierten Gewebes, Antikörper oder andere parasitenfeindliche Stoffe zu bilden, ändern. Das wird durch die Tatsache bewiesen, daß sich die *Therapia magna sterilisans* z. B. bei der experimentellen Kaninchensyphilis durch Arsenobenzolderivate selbst in massiven Dosen nur so lange erzielen läßt, als der Körper imstande ist, die zur Heilung nötigen Stoffe zu liefern. Während nämlich eine durch positiven Ausfall der später vorgenommenen Reinfektion nachweisbare abortive Heilung bis zum 45. Tage nach der Verimpfung des Virus in den meisten Fällen, vom 45. bis 90. Tage nur ausnahmsweise gelang, war es nach dem 90. Tage überhaupt nicht mehr möglich, eine Sterilisierung des syphilitisch infizierten Kaninchenkörpers zu erzielen (siehe Tabelle 12). Ist der Körper aber längere Zeit infiziert, so ist seine Reaktionsfähigkeit verändert. Diese „Umstimung“ ist eine für die Syphilisinfection charakteristische Tatsache (Jadassohn), die namentlich bei den Spätformen der Syphilis in der veränderten Reaktionsweise der Gewebe (Gummabildung) ihren Ausdruck findet, und gibt die Erklärung, warum die *Therapia magna sterilisans* von einem bestimmten Zeitpunkt nach der Infektion an nicht mehr gelingt. Die Ergebnisse einer kombinierten Salvarsan-Quecksilberkur zeigten sich, wie die vergleichenden Versuche ergaben, einer reinen Salvarsantherapie nicht überlegen. Bemerkenswert ist insbesondere, daß manche Kaninchen schon am dritten Tage nach der syphilitischen Infektion nicht mehr abortiv geheilt werden konnten. Kolle¹²) erblickt in dieser Beobachtung, die er mit den von Klinikern mitgeteilten gelegentlich mißlungenen Abortivheilungen frischer Luetiker in Parallele setzt, den Ausdruck einer verschiedenartigen Reaktionsfähigkeit des Organismus auf das einverleibte Salvarsan [vgl. auch Lutz, Ziemann²), Felke²), Löwenfeld, Gougerot und Géray, Brown und Pearce²²)]. Mangelangt so zu der auch biologisch und klinisch durchaus verständlichen Schlußfolgerung, daß die Chemotherapeutica, soweit sie Heilmittel im biologischen Sinne sind, d. h. zur Sterilisierung des

TABELLE 15.

Trypanocide Wirksamkeit verschiedener Arsenpräparate (an dourineinfizierten Ratten) nach der amerikanischen Prüfungsmethode („Trypanocidal Test“)
[nach Voegtlin und Smith⁴) und Voegtlin und Thompson).

Präparat			Be- rechner	Fest- gestellter	Minimum lethal dose	Minimum effective dose	M.L.D.
Typus	Name	Formel	Arsengehalt in %		in cm ³ einer 1/100 As- äquivalenten Lösung pro kg		M.E.D.
R . As O	Arsenige Säure	As ₂ O ₅ Na ₄	46·5	45·6	7·0	7·0	zirka 1
..	Methylarsinoxyd	CH ₃ As O	70·8	70·7	3·75	3·75	zirka 1
..	Äthylarsinoxyd	C ₂ H ₅ . As O (H ₂ O ?)	62·5	59·0	5·0	2·25	2
..	Phenylarsinoxyd	C ₆ H ₅ . As O	44·6	45·38	3·75	0·75	5
..	Paraaminophenylarsinoxyd	p-NH ₂ . C ₆ H ₄ . As O . 2 H ₂ O	34·1	34·1	1·5	0·75	2
..	m-Amino-p-oxyphenylarsinoxyd	m-NH ₂ -p-OH . C ₆ H ₃ . As O	31·82	27·37	10·0	0·75	13
(R ₂ As) ₂ O	Diphenylarsinoxyd	[(C ₆ H ₅) ₂ As] ₂ O	31·5	—	7·5	5·0	zirka 1
R ₃ As	Triphenylarsin	(C ₆ H ₅) ₃ As	25·3	—	>20·0	>20·0	—
R . As O (OH) ₂	Methylarsensäure	CH ₃ . As O (ONa) ₂ . 6 H ₂ O	25·6	25·2	375·0	375·0	zirka 1
„	Äthylarsensäure	C ₂ H ₅ . As O (OH) ₂	48·7	35·34	>200·0	>200·0	zirka 1
„	N-Phenylglycinamino-p-arsinsäure („Tryparsamid“)	p-NH ₂ . CO . CH ₂ . NH . C ₆ H ₄ . As O (ONa) ₂	25·0	24·38	750·0	75·0	10
..	Phenylglycin-p-arsinsäure	p-COOH . CH ₂ . NH . C ₆ H ₄ . As O (OH) ₂	27·27	27·17	750·0	375·0	2
„	P-Aminophenylarsinsäure	p-NH ₂ . C ₆ H ₄ . As O (ONa) ₂ . 2 H ₂ O	27·2	27·67	150·0	37·5	4
..	M-Amino-p-oxyphenylarsinsäure	m-NH ₂ -p-OH . C ₆ H ₃ . As O (OH) ₂	32·4	28·82	225·0	37·5	6
„	Arsacetin	CH ₃ . CO . NH . C ₆ H ₄ . As O (OH) . ONa . 4 H ₂ O	21·24	21·16	750·0	37·5	20
„	Arsensäure	As O ₄ Na ₃ . 4 H ₂ O	30·8	31·3	50·0	37·5	zirka 1
R ₂ As O (OH)	Kakod ₂ säure	(CH ₃) ₂ . As O (ONa) . 3 H ₂ O	35·0	33·3	1000·0	1000·0	zirka 1
R . As = As . R	Neosalvarsan	m-NH ₂ -p . OH . C ₆ H ₃ . As = As . C ₆ H ₃ . p-OH-m-NH . CH ₂ OSO Na	—	18·9	96·5	3·4	28
„	Salvarsan	m-NH ₂ -p-OH . C ₆ H ₃ . As = As . C ₆ H ₃ -p-OH-m-NH ₂	—	31·15	53·2	3·1	17
„	Arsenophenylglycin	p-COOH . CH ₂ . NH . C ₆ H ₄ . As = As . C ₆ H ₄ . NH . CH ₂ . COOH	—	35·2	75·0	4·5	16
„	Silbersalvarsan	—	—	22·4*)	41·0	0·75	55

*) Ergänzt nach A. Binz¹) (Silbergehalt = 14·1%).

infizierten Organismus führen, nicht nur direkt auf die Parasiten wirken, sondern auch indirekt durch Vermittlung von Zellen, die sie zwecks endgültiger Vernichtung der Infektionserreger zur Lieferung von spezifischen und nichtspezifischen Stoffen reizen oder aktivieren.

Die Frage, ob den anderen bei Spirochätenkrankheiten, speziell bei der Syphilis, allein oder in Kombination mit Salvarsanpräparaten therapeutisch gebrauchten chemischen Substanzen eine direkte, parasiticide Wirksamkeit in ähnlicher Weise, wie dem Salvarsan, wenn auch in geringerem Grade, zukommt oder ob es sich bei der Heilwirkung dieser Präparate vorwiegend oder ausschließlich um eine indirekte Beeinflussung der Krankheitserreger handelt, kann auf Grund des bis heute vorliegenden Tatsachenmaterials noch nicht definitiv beantwortet werden. Immerhin spricht aber die von Experimentatoren und Klinikern gemachte Feststellung, daß eine durch rasche Abtötung sämtlicher Infektionserreger bewirkte abortive Heilung der Primärlues in einem großen Prozentsatz und daher mit genügender Sicherheit bisher nur mit Arsenobenzolderivaten gelungen ist, für die Überlegenheit des Salvarsans und seiner Abkömmlinge vor allem bei der Behandlung frischer Syphilisfälle [Kolle¹²) u. a.].

Nach den neueren Forschungsergebnissen übt zunächst das Quecksilber*) in Anbetracht der geringen Zuverlässigkeit bei der Abortivheilung [Kolle⁶)¹¹)¹³), Lesser⁴)⁵)⁶)⁷), Frei³) u. a.] wenigstens in den für therapeutische Zwecke in Betracht kommenden Dosen eine direkte abtötende Wirkung auf die im infizierten Organismus befindlichen Krankheitserreger nicht aus. Die Heilung der Primäraffekte bei Kaninchensyphilis vollzieht sich, wenn sie überhaupt erfolgt, nach Anwendung von Hg-Präparaten anders als nach Injektion von Arsenobenzolderivaten. Selbst bei stark wirksamen Präparaten, welche die Spirochäten innerhalb einiger Tage nach Einverleibung von gut erträglichen Dosen bei der Mehrzahl der Tiere dauernd zum Verschwinden bringen, geht die Ausheilung der Primäraffekte viel langsamer als nach Anwendung von Arsenobenzolderivaten vonstatten. Auch die Resorption der Schanker erfolgt, ohne daß die Spirochäten wieder auftreten, fast so langsam wie bei den spontan sich zurückbildenden Schankern, die man ja gelegentlich im späteren Stadium der experimentellen Syphilisinfektion der Kaninchen — nach vier- bis sechsmonatigem Bestehen der Schanker — beobachten kann. Im Gegensatz zu den Quecksilberpräparaten erfolgt nach Anwendung der Salvarsanpräparate fast stets rasche Resorption des syphilitischen

*) Hinsichtlich der Pharmakologie des Quecksilbers und seiner Verbindungen sowie deren therapeutischer Wirksamkeit bei den experimentellen Spirochäten- und Trypanosomeninfektionen der Versuchstiere vergleiche insbesondere Justus, Metschnikoff und Roux¹), Moore, Nierenstein und Todd³)⁴)⁶), A. Neisser²)⁵), Neisser, Baermann und Halberstaedter¹), Uhlenhuth⁴) [siehe auch Uhlenhuth und Manteufel¹)²), Uhlenhuth und Mulzer¹)²)³)⁴), Uhlenhuth und Weidanz], Tomaszewski¹), Mc. Intosh und Fildes¹), Launoy und Leraditi¹)²)³)⁴), Kolle und Rothermundt (siehe auch Kolle, Rothermundt und Dale sowie Kolle, Rothermundt und Peschié), Kolle⁵)¹¹)¹³) [siehe auch Kolle und Ritz¹)], Blumenthal⁶) (siehe auch Blumenthal und Oppenheimer), Bürgi und Abelin, Schilling, v. Krogh, Schrauth und Schoeller (siehe auch Schoeller), Halberstaedter⁶), Hahn und Kostenbader, Lomholt (siehe auch Lohmolt und Kissmeyer), Schamberg, Kolmer und Raiziss¹)³)⁵), Kolmer und Lucke⁴) (siehe auch Lucke und Kolmer), Salant und Kleitman, Mulzer und Bleyer, Frei³)⁴), J. Gutmann, Bergel, Brünauer, Pomaret¹⁰)¹¹), Pomaret und Didry, Petrovitch-Halyestka, Raiziss und Severac, Hill und Young u. v. a. (Literatur bis 1917 bei Lomholt).

Gewebes ohne Detritusbildung. Nach Salvarsan sind beim Kaninchen Lokalrezidive selten, nach Quecksilber Reindurationen dagegen häufig [*Kolle und Ritz*¹⁾, *Kolle*¹¹⁾].

*Kolle und Ritz*¹⁾ fanden, daß selbst die bisher als am wirksamsten erkannten Quecksilberpräparate intravenös nur in einer mit der erträglichen Höchstmenge fast zusammenfallenden Dosis die Kaninchenschanker zur Heilung bringen. Auch dabei ist die Wirkung eine langsame und nicht mit derjenigen der direkt auf die Spirochäten wirkenden und dieselben abtötenden Mittel zu vergleichen. *Kolle und Ritz*²⁾ nehmen daher auf Grund ihrer Versuche an, daß die Heilkraft des Quecksilbers bei der menschlichen Syphilis auf einer indirekten, entwicklungshemmenden Wirkung beruht. Das Quecksilber, ein allgemeines Protoplasmagift, wird, wie diese Autoren annehmen, wahrscheinlich im ganzen Körper in Form einer Eiweiß-Quecksilber-Verbindung verteilt und findet sich bei genügender Dosierung in allen Zellen und Flüssigkeiten des Organismus in solcher Menge vor, daß die Vermehrung der *Spirochaeta pallida* unmöglich ist. Infolgedessen kommt es zu einem allmählichen, durch Erreichen des natürlichen Alters bedingten Absterben der Spirochäten und damit einhergehend zur Heilung der Krankheit. Neuerdings konnte *Kolle*¹²⁾ 15) diese Auffassung von der Wirkungsweise des Quecksilbers durch Versuche mit intramuskulärer Anwendung verschiedener Hg-Verbindungen, die zwecks Abortivheilung syphilitischer Kaninchen mehrmalig als Depotmittel einverleibt wurden, ergänzen. Es gelang nur in einem relativ kleinen Prozentsatz (zirka 30%) die durch Reinfektion bewiesene Sterilisatio zu erzielen, während mit Salvarsan etwa 80% bis 90% der syphilitischen Kaninchen unter den gleichen Bedingungen abortiv geheilt werden konnten. Außer dieser wachstumshemmenden Eigenschaft hat das Quecksilber in den kleinen therapeutisch üblichen Dosen offenbar auch eine protoplasmaaktivierende Wirkung auf die Zellen des Organismus, welche sich in einer Steigerung der Abwehrkräfte des erkrankten Körpers dokumentiert [*Kreibich, Dohi*¹⁾, *Neuber*¹⁾ 2), *Kalledey, Toyama und Kolmer, Stokes*⁴⁾ u. a.]. Andere Autoren erblicken das Wesentliche der therapeutischen Quecksilberwirkung bei der Syphilis in einer katalytischen Beeinflussung des Gewebeerfalles und einem dadurch bedingten beschleunigten Zerfall derluetischen Krankheitsprodukte [*Justus, Schreiber, Lomholt, Lomholt und Kissmeyer, Schamberg, Kolmer und Raiziss*³⁾, *Stejskal, Simons und Jones, Lesser*⁴⁾ 5) 6) 7), *v. Wassermann, Schumacher* u. a.]. Wahrscheinlich sind alle die genannten Faktoren an der Heilwirkung des Quecksilbers bei der Syphilis mehr oder weniger mitbeteiligt.

Andere Metalle scheinen sich ähnlich zu verhalten, so z. B. das Gold [*Bruck und Glück, Truffi*⁸⁾], das Vanadium (*Proescher, Seil und Stillians, Winkler, Fournier, Levaditi und Schwartz*; siehe auch *Messmer*), das Zink (*Greco*) und insbesondere das Silber und seine Salze [*Kolle und Ritz*⁴⁾, *Kolle*⁵⁾, *Danysz*⁴⁾, *v. Notthafft*³⁾]. So konnten *Kolle und Ritz* feststellen, daß das Silber in kolloidaler Form (Collargol) eine ausgesprochene Wirkung auf die Kaninchensyphilis ausübt. Die Spirochäten verschwinden nach der intravenösen Injektion von 0.03 g Collargol pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb einiger Tage aus den Krankheitsprodukten und es erfolgt klinisch eine Verkleinerung, ja Heilung der Primäraffekte.

Eine offenbar auf direkter Beeinflussung der Infektionserreger beruhende therapeutische Wirksamkeit kommt weiterhin dem Antimon bei Spirochätenkrankheiten, speziell auch bei der Syphilis zu [*Salmon*³⁾ 4), *Uhlenhuth, Mulzer und Hügel, Uhlenhuth und Hügel, Hügel*¹⁾ 2), *Uhlenhuth und Mulzer, Uhlenhuth und Seiffert, Dubois, Tsuzuki*²⁾ 3), *Tsuzuki, Ichibagase, Hagashi und Htano, Mazza*

und *Matta* u. a.; vgl. auch S. 65, Literatur siehe bei *H. Schmidt*]. Niobium und Tantal sind dagegen nach den Untersuchungen von *Frouin* und *Guillaume* sowie *Fournier*, *Levaditi* und *Schwartz* sowohl bei Spirochätenerkrankungen, wie auch bei Trypanosomeninfektionen der Versuchstiere wirkungslos.

Was weiterhin das zuerst von *Sauton* und *Robert*, *Sazerac* und *Levaditi*^{1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)}, nach ihnen von *S. Adler*²⁾, *Truffi*⁷⁾, *Kolle*^{13) 14) 16)}, *Giensa*⁵⁾ (siehe auch *Giensa* und *Weise*), *Wolfer*, *Machado* und *Leite*, *Ritz*⁴⁾, *Plaut* und *Mulzer*^{4a)} u. a. [Literatur siehe bei *H. Müller*^{1) 2) 3) 4) *}] experimentell erprobte Wismut und dessen Verbindungen anlangt, so unterscheiden sich diese Präparate von den Arsenobenzolderivaten hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit, wie *Kolle*^{14) 16)} hervorhebt, in mehrfacher Richtung. Zunächst sind die Wismutpräparate bei intravenöser Einverleibung, verglichen mit Salvarsan sehr giftig, der chemotherapeutische Index bei der experimentellen Kaninchensyphilis ist daher bei dieser Anwendungsweise gering. Im Gegensatz zu den Arsenobenzolverbindungen sind weiterhin die Wismutpräparate gegenüber Recurrensspirochäten und Trypanosomen [siehe auch *Sazerac* und *Levaditi*^{1) 2)}, *S. Adler*²⁾, *van den Branden* und *van Hoof*²⁾, *Myers* und *Corbitt*] vollständig oder fast vollständig wirkungslos. Für die meisten bisher erprobten Wismutverbindungen ist es sodann charakteristisch, daß ihre Wirkung auf die Syphilis-spirochäten eine außerordentlich langsame ist; diese verschwinden meistens erst nach Tagen aus den Schankern. *Kolle*¹⁴⁾ nimmt daher an, daß die Heilwirkung des Wismuts bei der Lues ebenso wie diejenige des Quecksilbers nicht auf einer direkten Abtötung der Krankheitserreger, sondern auf einer Behinderung ihrer Entwicklung beruht. Da die Wismutverbindungen nach der üblichen intramuskulären Applikation sehr lange in Depotform im Körper verbleiben [*Wolfer*, *Sei*²⁾, *Kolle*¹⁶⁾], da sie, wie alle Metalle, Protoplasmagifte sind und auch schwere Nebenerscheinungen (Albuminurie, Stomatitis, Dermatitis) sowie chronische Intoxikationen auslösen können, verdient jedenfalls die Wismutbehandlung nicht den übertriebenen Enthusiasmus, wie er vielfach jetzt herrscht. Die Wismutverbindungen, die bis jetzt bekannt sind, können das Salvarsan nicht ersetzen. Die rasch, oft innerhalb weniger Stunden erfolgende Abtötung der Spirochäten in den ansteckenden Krankheitsprodukten, die damit einhergehende Beseitigung der Ansteckungsfähigkeit der Syphilitiker und die Möglichkeit, Syphilitiker in den ersten Wochen nach der Infektion definitiv zu heilen, ist das bisher nur mit Salvarsan einigermaßen zuverlässig erreichbare Ziel der modernen Syphilisbehandlung. Das Wismut und seine Verbindungen stellen ähnlich wie das Quecksilber und seine Salze gute Antisyphilitika dar. Es gelingt sogar, wie *Kolle*¹⁶⁾ mit Hilfe von Tierversuchen zeigte, die Syphilisinfection des Kaninchens in ungefähr demselben Prozentsatz zu heilen, wie mit Hg. Aber Wismut sowie Quecksilber und ihre Verbindungen stehen weit hinter dem Salvarsan in bezug auf die Abortivheilungs-

*) Vgl. insbesondere noch *Akamatsu*, *Pomaret*^{10) 11)}, *Pomaret* und *Didry*, *Didry*, *Petrovitch-Halyestka*, *Klauder*, *Levaditi* und *Nicolau*, *Sei*^{1) 2)}, *Müller*, *Blass* und *Kratzeisen*.

kraft zurück. Salvarsan sterilisiert 15 Tage nach der Infektion in 85 bis 90%, Quecksilber in 30 bis 35%, Wismut in zirka 20% die experimentell syphilitisch gemachten Kaninchen. Wie das Quecksilber ist Wismut zur Unterstützung der Salvarsantherapie, sei es in Kombination, sei es zur intermittierenden Dauerbehandlung, aber geeignet, besonders bei Hg-resistenten Fällen und zur alternierenden Therapie mit Hg und Salvarsan, nicht aber, allein verabreicht, zur Abortivbehandlung.

Was endlich noch das Jod anlangt, so kommt diesem sowohl bei der Syphilis wie auch bei der Hühnerspirochätose nach den vorliegenden experimentellen Ergebnissen im Gegensatz zu der Annahme A. Neissers⁵⁾ eine direkte Beeinflussung der Krankheitserreger nicht zu [Tomasczewski¹⁾, Mc. Intosh und Fildes¹⁾, Messerschmidt, Pomaret^{10) 11)}, Petrovitch-Halyestka]. Die Heilwirkung der verschiedenen Jodpräparate, vor allem des Jodkaliums, bei älteren Syphilisfällen beruht offenbar auf einer Stimulation der antikörperbildenden Organe (Schwarzmann, Dohi¹⁾ oder auf einer Gewebeumstimmung in den erkrankten Partien, in denen sie gespeichert werden, wodurch offenbar die Resorption des kranken Gewebes angeregt wird [vgl. Brown und Pearce²²⁾]. Urotropin ist bei Spirochätosen unwirksam [Pomaret¹²⁾].

C. Kombinationstherapie.

Um die Wirkung der Arsenobenzolderivate auf die Krankheitserreger, insbesondere die Syphilisspirochäten zu verstärken und derart auch in späteren Stadien derluetischen Infektion eine Heilung des erkrankten Organismus in einem möglichst großen Prozentsatz erzielen zu können, wurde die Kombination des Salvarsans und seiner Abkömmlinge mit anderen spezifisch wirksamen Chemikalien angewandt. Ursprünglich ging man bei dieser kombinierten Behandlungsweise so vor, daß man die beiden Mittel, z. B. Salvarsan und Quecksilber, alternierend oder gleichzeitig, aber getrennt zur Anwendung brachte. Um das wegen seiner zellschädigenden Wirkungen für den Organismus nicht ungefährliche Quecksilber auszuschalten, hat dann weiterhin Ehrlich²⁸⁾ (siehe S. 95) versucht, durch Einführung von Schwermetallen in das Arsenobenzolmolekül zu Verbindungen zu gelangen, welche die therapeutischen Eigenschaften des Arsenobenzols mit der heilungsfördernden Wirkung der Schwermetalle in sich vereinigen sollten. Während das von Ehrlich erprobte Kupfersalvarsan diese Hoffnungen nur in geringem Maße erfüllt hat, konnte bekanntlich Kolle^{5) 6) 9) 10) 11) 13)} zeigen, daß das Silbersalvarsan sowie das von diesem sich ableitende Neosilbersalvarsan echte Kombinationspräparate im Sinne von Ehrlich und Bürgi darstellen. Bürgi^{1) 2)} konnte nämlich feststellen, daß bei der Kombination von Arzneimitteln und Desinfizientien mit verschiedenen Angriffspunkten nicht eine Summation, sondern eine Potenzierung der Wirkung beider Stoffe ohne gleich große Verstärkung der toxischen Nebenwirkungen resultiert. Tsuzuki¹⁾ konnte die Gültigkeit dieses Gesetzes für die Chemotherapie durch Heilversuche bei trypanosomeninfizierten Mäusen bestätigen.

Durch die Untersuchungen Ehrlichs und seiner Mitarbeiter über die Verschiedenheit der Chemozeptoren der Parasitenzellen wurde die Zweckmäßigkeit einer Kombinationstherapie für die Behandlung der durch besonders schwer zu beeinflussende Krankheitserreger hervorgerufenen Infektionen wissenschaftlich begründet. Ins-

besondere zeigte es sich, daß es unter Umständen gelingt, die Arzneifestigkeit von Krankheitserregern gewissen chemischen Substanzen gegenüber durch die Anwendung von Mitteln, welche an andere Rezeptoren der Parasitenzelle gehen, aufzuheben. So konnten z. B. *Nocht* und *Werner* [siehe auch *Werner*^{1) 2) 5)}] sowie *Bilfinger* zeigen, daß sich die Chininresistenz mancher Malariafälle vielfach durch Salvarsan brechen läßt und *Morgenroth* und *Rosenthal*⁴⁾ gelang es in ähnlicher Weise, durch Brechweinstein einem Naganastamm die bestehende Chininfestigkeit zu nehmen.

Eine gesteigerte Wirkung in vivo durch Kombination zweier Mittel ist ferner auch in der Weise denkbar, daß die eine Substanz etwa im Sinne eines Katalysators [vgl. insbesondere *Schade*^{1) 2)}] den Abbau oder die Verteilung und Ausscheidung des anderen Chemikals verändert. Diese Art des Zusammenwirkens kommt hauptsächlich wohl dann in Betracht, wenn, wie z. B. beim Salvarsan und beim Quecksilber, nur die eine Komponente, nämlich das Arsenobenzolderivat, eine direkte Wirkung auf die Krankheitserreger entfaltet. Man bezeichnet derartige Kombinationswirkungen nach dem Vorgang *Kolles*^{9) 10) 11) 13)} zusammenfassend als „chemotherapeutische Aktivierung“.

So hat z. B. *Linser* [siehe auch *Oelze*^{1) 2)}], *Bruck* und *Becker* u. a., Literatur bei *v. Pezold* und bei *Ebel*] dadurch, daß er Arsenobenzolderivate mit gelösten Quecksilberverbindungen (Sublimat) gemischt, intravenös injizierte, eine einzeitige Kombinationsbehandlung der Syphilis angestrebt (siehe S. 115). Nach *Kolle*^{9) 10) 11) 13)} handelte es sich jedoch dabei aus den oben auseinandergesetzten Gründen nicht um eine chemotherapeutische Kombination im eigentlichen Sinne, sondern um eine chemotherapeutische Aktivierung des Salvarsans durch das beigemischte Sublimat usw. Der spirochätentötende Effekt des Salvarsans ist durch die Oxydationswirkungen des Sublimats erhöht, ohne daß die Dauerwirkung verstärkt ist. *Sézary* und *Pomaret* haben in ähnlicher Weise Gemische von Wismutpräparaten, speziell von löslichem Trepol mit Aminoarsenophenol (Salvarsanbase) hergestellt und intramuskulär injiziert. Nach ihrer Angabe wird die Toxizität der Wismutverbindungen durch Mischung mit dem Arsenikal herabgesetzt, insbesondere sollen sich auf diese Weise die Wismutstomatitiden vermeiden lassen (vgl. auch das italienische Salvarsanwismutpräparat „Neobisol“; siehe *Rebaudi*).

Nach den Befunden von *Greven*, *Wechselmann*^{1) 3)} u. a. (siehe S. 165) wird weiterhin die Arsenausscheidung nach Salvarsaninjektionen durch gleichzeitige Quecksilberbehandlung verzögert, durch Anwendung von Jodpräparaten beschleunigt. Andererseits konnte *Neuschlosz*^{1) 2)} zeigen, daß das Neosalvarsan und andere Arsenverbindungen die Chininzerstörungskraft des menschlichen Organismus einschränken und dadurch eine Steigerung der Wirkung bedingen. Umgekehrt findet nach den Versuchen von *Santesson*²⁾ durch Metalle [vgl. auch *Schade*¹⁾], speziell durch kolloidales Silber, eine beschleunigte Umwandlung des Neosalvarsans in das wirksame Paraoxy-metaaminophenylarsinoxid statt*). Weiterhin kann ein gesteigerter Heil-

*) Dadurch erklärt sich vielleicht die Tatsache, daß das Silber, dessen Einführung in das Arsenobenzolmolekül (Silbersalvarsan) eine wesentliche Steigerung der parasitociden Eigenschaften bedingt, die therapeutische Wirksamkeit des Atoxyls (Monosilbersalz der Paraamidophenylarsinsäure) nicht verstärkt (*Blumenthal*⁸⁾).

effekt aber auch dadurch zustandekommen, daß die Organotropie des einen Präparates durch das andere Mittel herabgesetzt, die Parasitotropie dementsprechend erhöht wird, daß also eine Änderung der Verteilung der wirksamen Substanz im Organismus stattfindet. Das Zustandekommen einer solchen, auf veränderten distributiven Verhältnissen beruhenden Wirkung der Kombination von mehreren Mitteln ist sowohl bei rein strukturechemischer Betrachtungsweise, wie auch im Sinne indirekter, biologischer Vorgänge, die ihrerseits hauptsächlich physikalisch-chemisch (Zustand der Lösungen usw.) zu erklären sind, denkbar. Einmal kann man sich nämlich vorstellen, daß wirksame Chemikalien, welchen die spezifischen Affinitäten (Chemoceptoren) zu bestimmten Parasiten fehlen, durch an sich unwirksame, aber mit entsprechenden Haftgruppen ausgestattete Substanzen an die Infektionserreger herangebracht und verankert werden. So konnte z. B. *Kolle*¹¹⁾ zeigen, daß Quecksilberverbindungen (Sublimat, Novasurol), gemischt mit den durch starke Affinitäten zu den Spirochäten und zum syphilitischen Gewebe ausgezeichneten Salvarsanpräparaten (nach *Linser*), in die Kaninchenschanker in viel größerem Umfange gelangen, als wenn Quecksilberverbindungen allein injiziert werden. Daneben besteht andererseits aber auch die Möglichkeit, daß durch das Kombinationspräparat etwa die Permeabilität der Mikroorganismenzellen oder auch gewisser Zellen des Organismus für die wirksame Substanz eine Steigerung oder Verminderung erfährt. Es ist vielleicht anzunehmen, daß z. B. der erhöhte therapeutische Index der Zucker-Salvarsan-Verbindungen auf derartigen Erscheinungen beruht. Auch der Einfluß der Reaktion der injizierten Lösung und der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und der Gewebesäfte auf den Heileffekt (*Michaelis* und *Dernby*, *Ishimori*) ist vielleicht in diesem Sinne zu deuten.

Von praktischer Wichtigkeit ist die experimentell und klinisch festgestellte Tatsache, daß die Heilkraft der Arsenobenzolpräparate durch die Kombination mit anderen Substanzen gegenüber der einen Infektion eine Steigerung, gegenüber einer anderen Infektion aber keine Änderung oder sogar eine Herabsetzung erfahren kann. So konnte z. B. *Kolle*^{9) 10) 11) 13)} durch Tierversuche nachweisen, daß durch die von *Linser* angegebene Beimischung kleiner Sublimatdosen zum Salvarsan (sogenannte Mischspritze; siehe S. 115) keine nennenswerte Erhöhung der Giftigkeit des Arsenobenzolderivats, wohl aber durch Umwandlung der Arsenobenzole in Arsinoxyde und gleichzeitig durch Aktivierung der die Antikörper liefernden Körperzellen eine Verringerung der akut auf die Syphilisspirochäten wirksamen Dosis eintritt, während andererseits bei der Recurrensinfektion keine Erhöhung des Titers der Arsenobenzole durch Quecksilber erreicht wurde [*Kolle*¹¹⁾]. Dagegen scheinen nach den früheren experimentellen Untersuchungen von *Halberstaedter*⁵⁾ schon kleine Quecksilbermengen (hauptsächlich Hydrargyrum salicylicum) die therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans bei der Naganainfektion der weißen Maus erheblich zu verstärken. Diese Behauptung konnte im Georg Speyer-Hause nicht bestätigt werden. Während andererseits beim Silbersalvarsan die Heilwirkung des Arsenobenzols durch die

Einführung des Silbers sowohl bei Spirochäten- (*Spirochaeta pallida* und *Spirochaeta recurrentis*), als auch bei experimentellen Trypanosomeninfektionen (*Trypanosoma brucei*) der Versuchstiere eine Steigerung erfährt [*Kolle*⁵⁾, *Ogasawara*, *Voegtlin* und *Thompson*; vgl. auch *Danysz*^{1) 2) 3) 4) 5) 12)}, *Yakimoff* und *Wassilevsky*^{1) 2)}, *Yakimoff* und *Solowzoff*¹⁾]; siehe Tabelle 4], weist das Kupfersalvarsan nur bei Trypanosomenkrankheiten eine Verbesserung des chemotherapeutischen Index auf [*Kolle*⁵⁾, *Fabry* und *Selig, Seidelin*; siehe Tabelle 4 und S. 208]. Bei Malaria wird dagegen durch die Einführung von Schwermetallen in das Arsenobenzolmolekül die therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans nicht erhöht (*Kalberlah* und *Schlossberger*).

Hinsichtlich der entgiftenden Wirkung einiger Zuckerarten auf Arsenobenzolderivate (vgl. Tabelle 16). Es geht daraus hervor, daß sowohl die verschiedenen Zuckerarten als auch die einzelnen Salvarsanpräparate sich in dieser Beziehung nicht einheitlich verhalten (*Kolle*).

Zu erwähnen wären noch Versuche von *Morgenroth* und *Tugendreich*, welche durch kombinierte Anwendung von Salvarsan, Äthylhydrocuprein und Natrium salicylicum bei naganainfizierten Mäusen sämtliche behandelten Tiere dauernd heilen konnten.

X. Biologische Prüfung der Salvarsanpräparate.

In Anbetracht der außerordentlichen Labilität der Arsenobenzolderivate, welche schon im Verlaufe der klinischen Erprobung des Arsenophenylglycins erkannt wurde, hat *Ehrlich* bei den Salvarsanpräparaten von Anfang an eine eingehende biologische Prüfung der für den Gebrauch beim kranken Menschen bestimmten Substanzen als unbedingt notwendig erkannt und im Georg-Speyer-Haus in Frankfurt a. M. durchgeführt. Die Berechtigung dieser Forderung erhellt aus den im Kapitel 8 der vorliegenden zusammenfassenden Abhandlung dargelegten Tatsachen, vor allen Dingen aus der Feststellung, daß bei den chemisch nicht absolut rein darstellbaren Arsenobenzolverbindungen ein direkter Zusammenhang zwischen den Resultaten der chemischen Untersuchung und denen des Tierversuches nicht zu bestehen braucht, daß also z. B. in chemischer Hinsicht absolut einwandfreie Operationsnummern, sei es infolge Beimischung kleinster, chemisch nicht faßbarer besonders oxischer Verunreinigungen, sei es infolge gewisser dem tierischen Organismus nicht zuträglicher physikalischer Eigenschaften, die in letzter Instanz auch auf chemischen Differenzen der Präparate beruhen dürften, eine erhöhte Giftigkeit bei der biologischen Untersuchung und bei der klinischen Anwendung aufweisen können.

Die von *Ehrlich* für Salvarsanpräparate eingeführte biologische Prüfungsmethode, die lediglich in einer Toxizitätsbestimmung an weißen Mäusen (intravenöse Injektion) bestand, wurde neuerdings von *Kolle* in der Art erweitert, daß nunmehr außer Mäusen auch noch Ratten zur tierexperimentellen Beurteilung der Salvarsanoperationsnummern herangezogen werden, sowie daß der Freigabe der einzelnen Herstellungsnummern eine ausreichende klinische Erprobung in dermatologischen Abteilungen größerer Universitätskliniken vorangeht. Durch diese Maßnahme wird vor allen Dingen der im

Laufe der Jahre mehrfach erhobene, zum Teil — namentlich wegen der Unmöglichkeit, die akute Erscheinungen (angioneurotischer Symptomenkomplex usw.) bedingenden Präparate durch den Tierversuch zu erkennen — wohl berechtigte Einwand, daß der Tierversuch keine absolut bindenden Rückschlüsse auf den Menschen zulasse, ausgeschaltet und die Abgabe absolut einwandfreier und gut verträglicher Präparate garantiert.

In Amerika und weiterhin auch in England, wo während des Weltkrieges nach Unterbindung der deutschen Zufuhr eine Salvarsanindustrie ins Leben gerufen wurde, sind für die Beurteilung der in den Handel kommenden Arsenobenzolpräparate staatliche Prüfungsvorschriften erlassen worden, die ebenfalls Modifikationen und Erweiterungen der *Ehrlichschen* Methode darstellen.

Die biologische Prüfung der Salvarsanpräparate ist noch vervollkommnungsfähig. Die gleichzeitige Benutzung mehrerer Tierarten, z. B. von Kaninchen, Mäusen und Ratten, die Bestimmung der Wirkung der einzelnen Produkte auf Blutdruck usw., ist vielleicht von Nutzen, um die Nebenwirkungen mancher Herstellungsnummern zu erkennen und auszuschalten. Auch wäre es vielleicht angezeigt, außer der Toxizität noch die therapeutische Wirksamkeit der einzelnen Operationsnummern tierexperimentell festzustellen, wie dies in den Vereinigten Staaten von Nordamerika inoffiziell üblich ist.

A. Deutsche Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate.

Den von den Farbwerken in Höchst a. M. dem Georg Speyer-Hause in Frankfurt a. M. zur Prüfung eingesandten Proben der einzelnen Operationsnummern der verschiedenen Salvarsanpräparate ist ein Begleitschein nach folgendem Muster beigegeben:

BEGLEITSCHIN Nr.

für die Prüfung zu dem von den Farbwerken vorm. *Meister, Lucius & Brünig*,
Höchst a. M., eingesandten Salvarsan.

Art des Salv.: Op.-Nr.:

Kontroll-Nr.:

Journal-Nr.:

Datum der Herstellung:

Menge des Ansatzes:

Anzahl der eingesandten Röhrchen:

Ergebnis der chem. Prüfung	{	a) der Ausgangsmaterialien:
		b) Nr. d. verarbeiteten Altsalv.:
		c) As.-Gehalt:
		d) Ag.-Gehalt:
		e) Löslichkeit:

Datum der Einsendung:

Bemerkungen:

H ö c h s t a. M., den Unterschrift des Betriebsleiters:

.....

TABELLE 16.
Entgiftung von Salvarsanpräparaten durch Zucker (nach Kaninchenversuchen von *Kolle*).

Art des Salvarsans	Dos. tol.	Pentosen						Hexosen															Disaccharide					
		Arabinose			Rhamnose			Glucose			Fructose			Galactose			Mannose			Saccharose			Laktose					
		As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.	As Prozent	Dos. tol. berechn.	Dos. tol. gefund.
Neosalvarsan.....	1:120	18.75	1:120	1:80	—	—	—	14.3 = $\frac{3}{4}$	1:90	1:90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16.7 14 = $\frac{1}{2}$	1:90	1:90	11	1:72	1:70			
		Entgiftung																										
Silbersalvarsan	1:275	13.74 = $\frac{2}{3}$	—	1:100	20.3	1:275	1:275	14.5 = $\frac{2}{3}$	1:183	1:160 bis 1:150	15.4	1:204	1:200	13.4 = $\frac{2}{3}$	1:180	1:100	13.7 = $\frac{2}{3}$	1:185	1:200	15 = $\frac{2}{3}$	1:200	1:200	13.4 = $\frac{2}{3}$	1:183	1:100			
		Entgiftung						Entgiftung			Entgiftung			Entgiftung									Entgiftung					
Neosilbersalvarsan	1:160	11.4 = $\frac{1}{2}$	1:80	1:60	19.3	1:160	1:150	14.4 = $\frac{2}{3}$	1:106	1:120	14.6 = $\frac{2}{3}$	1:106	1:100	12.5 = $\frac{2}{3}$	1:90	1:60	12.2 = $\frac{2}{3}$	1:90	1:100	16.9	1:158	1:120	11.56 13.9	1:80 1:106	1:80 1:90			
		Entgiftung												Entgiftung														
Sulfoxylsalvarsan 1495.	—	—	—	—	—	—	—	—	1:100	1:50	—	—	—	—	1:100	1:100	—	1:100	1:50	—	1:100	1:60	—	—	—			
								Entgiftung									Entgiftung			Entgiftung								
Salvarsannatrium	1:300 bis 1:275	11.52	—	—	—	—	—	11.5	1:120	1:100	15	1:160	1:120	12.89	1:120	1:60	14.8	1:120	1:80	11.2	1:112	1:80	10.55	1:100	1:80 bis 1:100			
								Entgiftung			Entgiftung			Entgiftung			Entgiftung			Entgiftung								

Das Prüfungsergebnis wird der Fabrik in folgender Weise mitgeteilt:

PRÜFUNGSERGEBNIS ZUM BEGLEITSCHHEIN Nr.

betr. das von den Farbwerken vorm. *Meister, Lucius & Brünig* zu Höchst a. M.
am eingesandte Salvarsan.

Art des Salv.: Op.-Nr.

Kontroll-Nr. d. Fabrik:

Journal-Nr. d. Fabrik:

Eingetr. Nr. Prüfungs-Hauptbuch:

Lösung:

Ergebnisse der biol. Prüfung:

a) Mäuse:

Röhrchen I:

Röhrchen II:

Röhrchen III:

b) Ratten:

Röhrchen IV:

Beurteilung der biol. Prüfung:

a) Klinik:

b) Klinik:

Frankfurt a. M., den Unterschrift der Kontrollbeamten:

.....

Alle zur Prüfung eingesandten Salvarsanoperationsnummern werden von drei verschiedenen Prüfern (nach einheitlichen Prüfungsvorschriften) mit je zwei Röhrchen, von denen jedes für eine Serie von sechs Mäusen dient, ausgeführt. Die Auswertung erfolgt durch intravenöse Injektionen an Mäusen und an Ratten, in für jede Tierspezies und jede Salvarsanart ermittelten Grenzdosen. Die Beobachtungsdauer beträgt drei Tage für Mäuse, sechs Tage für Ratten. Die Beurteilung erfolgt nach Vergleich der einzelnen Prüfungsserien untereinander bzw. nach dem Gesamtergebnis aller Prüfungen und Nachprüfungen und nach festgelegten Normen.

Im Anschluß an die biologische Vorprüfung, jedoch nur, wenn die betreffenden Präparate sich für die Versuchstiere als ungiftig genug erwiesen haben, erfahren die neuen Operationsnummern eine Erprobung an klinischem Material zur Ermittlung etwaiger akuter Nebenwirkungen (angioneurotische Symptome und stärkeres Fieber); außerdem soll derart auch ermittelt werden, ob die Präparate auch bei mehrfacher Anwendung keine stärkeren Nebenerscheinungen (Frühikterus, Exantheme) hervorrufen. Zu diesem Zwecke werden von den biologisch einwandfrei befundenen Nummern zu gleicher Zeit je 25 Dosen an zwei verschiedene Prüfungsstellen abgesandt.

Nach einer Beobachtungsdauer von zirka vier Wochen erfolgt genauer Bericht über Verträglichkeit der Proben oder etwa beobachtete Nebenerscheinungen. Nur nach einwandfreiem Gutachten der beiden Kliniker werden die Operationsnummern für Versand und Praxis freigegeben.

1. Salvarsan.

Lösungsvorschrift: 0.2 g Salvarsan werden in einem langen Reagensglas unter Verreiben mittels eines Glasstabes mit 0.2 cm³ Äthylalkohol angefeuchtet und dann mit zirka 4 cm³ Aqua dest. klar gelöst (Lösung des Dichlorhydrats). Bei Zugabe von 6.5 cm³ Normalnatronlauge entsteht ein weißer, flockiger Niederschlag, der sich durch Rühren mit Glasstab bis auf vereinzelte weiße Flocken rasch auflöst. Nach Absetzenlassen der wenigen festen Bröckchen gießt man die klare Flüssigkeit in einen Meßzylinder ab und verreibt den Bodensatz nun noch mit einem bis zwei Tropfen Normalnatronlauge. Auffüllen mit destilliertem Wasser auf das gewünschte Volumen.

Sechs Mäuse erhalten pro 20 g Körpergewicht je 0.5 cm³ einer Verdünnung 1:150 intravenös injiziert. Die Injektion der stark alkalischen Lösung hat langsam zu erfolgen, um Schockwirkung zu vermeiden. Die Beurteilung richtet sich nach dem Gesamtergebnis der drei Prüfungsserien. Das Resultat eines Ansatzes ist „hyperideal“, wenn von den behandelten Tieren zirka 75% am Leben bleiben. Präparate, die von 60% der Tiere gut vertragen werden, können nur als „ideale“ Nummern (für Veterinärzwecke) Verwendung finden, während Proben, die bei weniger als 60% der Tiere gute Verträglichkeit zeigen, unbedingt der Umarbeitung (Umlösung, Umfällung) oder vollständiger Vernichtung unterliegen.

2. Salvarsannatrium, Neosalvarsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und Sulfoxylat-salvarsan.

Lösungsvorschrift: In ein kleines Kölbchen, das mit 5.9 cm³ Aqua bidestillata beschickt ist, werden 0.3 g der abgewogenen Substanz hineingeschüttet, so daß das Pulver auf der Wasseroberfläche oder beim Untersinken leicht in Lösung geht. Etwaigen Bodensatz verteilt man durch leichtes Schwenken des Kölbchens oder mit Hilfe einer Pipette. Aus dieser 5%igen Stammlösung werden die vorgeschriebenen Verdünnungen mit destilliertem Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.

a) Salvarsannatrium.

Die Toxizitätsprüfung des Salvarsans wird an Mäusen in zwei Dosierungen (Schwellenwerten) vorgenommen. Die fünf Mäuse der ersten Serie erhalten pro 20 g Körpergewicht je 1 cm³ einer Verdünnung 1:250, die fünf Mäuse der zweiten Reihe je 1 cm³ einer Verdünnung 1:200 (in physiologischer Kochsalzlösung) intravenös. Von den mit der schwächeren Dose behandelten Tieren sollen etwa 75%, von der zweiten Serie zirka 60% am Leben bleiben.

b) Neosalvarsan.

Die Auswertung des Neosalvarsans an Mäusen wird in zwei Dosierungen (sogenannten Schwellenwerten) vorgenommen. Die Dosen beziehen sich auf 20 g Gewicht der tags zuvor gut gefütterten Mäuse. Eine Serie von fünf Mäusen erhält intravenös pro 20 g Körpergewicht je 0.5 cm³ einer wässrigen Verdünnung $\frac{1}{68}$, eine zweite Serie 1 cm³ einer Verdünnung $\frac{1}{120}$ in physiologischer Kochsalzlösung. Die Dosen sind so eingestellt, daß bei einwandfreien Präparaten die untere Grenzdosis (schwächere Konzentration) von zirka 70% der behandelten Tiere vertragen werden

soll, während von den mit der oberen Grenzdosis (stärkere Konzentration) injizierten Mäusen noch 50% davonkommen sollen.

Die Dosis für Ratten beträgt, auf 1 kg Lebendgewicht berechnet, 0.225 g, welche Dosis einer Serie von fünf ausgewachsenen Ratten (0.80 bis 1.30 kg Körpergewicht) als 5% ige Lösung intravenös (Schwanzvene) injiziert wird. Bei fünftägiger Beobachtungsdauer sollen 60% der Tiere munter und am Leben bleiben.

Nummern, welche die für Mäuse und Ratten angegebenen Zahlenwerte aufweisen, werden als „hyperideal“ bewertet und zur Prüfung an klinischem Material abgesandt.

c) Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan.

Von Silbersalvarsanproben erhalten je fünf Mäuse pro 20 g Körpergewicht 0.5 cm³ einer wässrigen Verdünnung 1:160 bzw. 0.5 cm³ einer ebensolchen Verdünnung 1:135 und je fünf Ratten 0.11 g bzw. 0.125 g (als 2% ige wässrige Lösung) pro Kilogramm intravenös. Beim Neosilbersalvarsan werden je drei Mäuse mit 1 cm³ pro 20 g Körpergewicht von Verdünnungen 1:200, 1:180 bzw. 1:160 (in physiologischer Kochsalzlösung) intravenös gespritzt. Außerdem erhalten je drei Ratten 0.13 g bzw. 0.15 g (als 2% ige wässrige Lösung) pro Kilogramm in die Blutbahn injiziert. Bei dem oberen Grenzwert (stärkere Konzentration) müssen 50% der Mäuse am Leben bleiben, bei der unteren Grenzdosis (schwächere Konzentration) mindestens 70%; von den Ratten sollen 60% überleben.

d) Sulfoxylsalvarsan.

Von der handelsfertigen 5% igen Stammlösung ausgehend, werden Verdünnungen 1:75, 1:60 und 1:50 mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und Mäusen (1 cm³ pro 20 g Körpergewicht) intravenös injiziert. Der obere Grenzwert (Verdünnung 1:50) darf 50% Sterblichkeit ergeben. Bei der mittleren Dose (1:60) sollen 70% der Tiere überleben; die Dosis 1:75 muß von 90 bis 100% der Mäuse gut vertragen werden. Operationsnummern, bei deren Prüfung diese Ergebnisse erzielt werden, sind „hyperideal“.

B. Amerikanische Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate.

Die obligatorische Prüfung der in den Vereinigten Staaten von Nordamerika hergestellten und nach dort eingeführten Salvarsanpräparate (Arsphenanine = Altsalvarsan und Neoarsphenamine = Neosalvarsan) wird in der pharmakologischen Abteilung des Hygiene Laboratory (United States Public Health Service) in Washington entsprechend den „Regulations for the control of the manufacture and sale of arsphenamine“ bzw. „Regulations for the control of the manufacture and sale of neoarsphenamine“ ausgeführt [vgl. Roth¹], Lake, Hooper, Kolls und Wright]. Auf Grund der im Jahre 1923 erlassenen „Regulations for the control of the manufacture, importation and sale of arsphenamine and its derivatives etc.“ unterliegen neuerdings auch die übrigen therapeutische Verwendung findenden Arsenobenzolderivate, nämlich Salvarsannatrium (Sodium arsphenamine), Silbersalvarsan (Silver arsphenamine), Neosilbersalvarsan (Neosilverarsphenamine), Galyl (Phospharsphenamine) und Sulpharsphenamine der staatlichen Kontrolle und Prüfung. Die zur Einsendung der Proben verpflichteten Stellen

müssen in einem Begleitschreiben dem Prüfungsinstitut genaue Angaben über die Menge des Ansatzes usw. der betreffenden Operationsnummern machen.

Die Prüfung der Präparate erstreckt sich auf Feststellung der Stabilität, der Löslichkeit, des Arsengehaltes und der Toxizität für weiße Ratten. Die Stabilität der Operationsnummern wird derart bestimmt, daß die in üblicher Weise in Ampullen abgefüllten Proben wenigstens 24 Stunden lang einer Temperatur von 56° ausgesetzt werden; eine Änderung der Farbe, Konsistenz oder Löslichkeit darf dabei nicht eintreten. Salvarsan und Silbersalvarsan müssen sich zu 2%, Neosalvarsan, Salvarsannatrium, Neosilbersalvarsan, Galyl und Sulpharsphenamine zu 4% in destilliertem Wasser innerhalb 15 Minuten auflösen.

Die Toxizitätsbestimmungen werden an gut ernährten, gesunden, weißen Ratten von 100 bis 150 g Gewicht vorgenommen; trächtige Tiere dürfen keine Verwendung finden. Die Tiere sollen mit Weißbrot, zerquetschtem Hafer und Kuhmilch ernährt werden und wöchentlich zweimal mageres Fleisch und Kohl erhalten; reines Trinkwasser muß jederzeit zur Verfügung stehen. Zu den Prüfungen dürfen nur solche Tiere verwendet werden, welche während einer Beobachtungszeit von sechs Tagen eine Gewichtszunahme von etwa 6% aufweisen. 12 bis 18 Stunden vor der Prüfung dürfen die Ratten kein Futter, wohl aber Wasser in ausreichender Menge bekommen. Für den Fall, daß weiße Ratten nicht zur Verfügung stehen, können die Toxizitätsprüfungen auch an Kaninchen von 1·5 bis 2 kg Körpergewicht (in die Ohrvene) oder an weißen Mäusen (in die Schwanzvene) ausgeführt werden. Kaninchen erhalten, auf das Kilogramm Lebendgewicht berechnet, dieselben Dosen wie Ratten (siehe unten) injiziert, während Mäusen, ebenfalls pro Kilogramm Körpergewicht, 20% höhere Mengen einzuspritzen sind.

Altsalvarsan (Arsphenamine), welches 29·3 bis 31·6% Arsen enthalten soll (bestimmt nach *Lehmanns* Methode; siehe Public Health Reports Vol. 33, 1918, p. 1012), wird in frisch (in Glasgefäßen) destilliertem Wasser gelöst und mit 0·9 cm³ Normalnatronlauge pro 0·1 g alkalisiert. Zur Prüfung wird eine 2%ige Lösung verwendet. Um eine Stabilisierung der Lösungen zu erreichen, sollen diese vor der Einspritzung 15 bis 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur stehen. Die Injektion erfolgt in die freigelegte Vena saphena, und zwar sollen für je 0·1 cm³ der einzuspritzenden Menge 12 bis 15 Sekunden gebraucht werden. Für jede Toxizitätsprüfung werden mindestens fünf Ratten verwendet, von denen jede 0·12 g pro Kilogramm Körpergewicht injiziert erhält; eine Freigabe der betreffenden Operationsnummer erfolgt, wenn mindestens 60% der behandelten Tiere die Injektion 48 Stunden überleben.

Beim Neosalvarsan (Neoarsphenamine) soll der Arsengehalt des lufttrockenen Präparates 18 bis 20% betragen (bestimmt nach der *Lehmannschen* Methode). Zur Prüfung wird eine 4%ige wässrige Lösung verwendet, welche in einem mit eingeschlifften Glasstopfen versehenen Meßzylinder möglichst rasch bereitet wird. Schlechtlösliche Präparate werden von vornherein ausgeschlossen. Die Injektion der Lösung (mindestens fünf weiße Ratten) erfolgt ebenfalls langsam (0·1 cm³ in 12 bis 15 Sekunden) in die Vena saphena, welche nach Beendigung der Einspritzung zur Vermeidung von Blutverlusten durch eine am folgenden Tage zu entfernende Seidennaht unterbunden wird. Als Prüfungsdose, welche von 60% der Tiere mindestens sieben Tage lang anstandslos ertragen werden muß, gelten hier 0·24 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Die für die übrigen Salvarsanpräparate gesetzlich festgelegten Prüfungsdosen, die Konzentrationen der zu verwendenden Lösungen und die für die Beobachtung der Versuchstiere vorgeschriebene Mindestzeit ergeben sich aus der nachfolgenden Übersicht. Der Arsengehalt dieser Präparate soll ebenso wie derjenige des Neosalvarsans zirka 19% betragen; Silbersalvarsan muß 12 bis 14% und Neosilbersalvarsan 6 bis 7% Silber, Sulpharsphenamin 9 bis 11% Schwefel enthalten.

	Dosis tolerata in Milligramm pro Kilo- gramm Körper- gewicht	Konzen- tration der Lösungen	Beob- achtungs- dauer
Salvarsannatrium (Sodium arsphenamine) . . .	180	4%	2 Tage
Silbersalvarsan (Silver arsphenamine)	140	2%	2 „
Neosilbersalvarsan (Neosilverarsphenamine) . . .	240	4%	4 „
Galyl (Phospharsphenamine)	240	4%	3 „
Sulpharsphenamin	300	4%	3 „

Außer der Toxizität wird in den Vereinigten Staaten neuerdings inoffiziell auch die therapeutische Wirksamkeit der Salvarsanpräparate bei der experimentellen Dourineinfektion der weißen Ratte festgestellt („Trypanocidal Test“; siehe S. 194). Nach *Voegtlin* und *Miller* werden bei dieser Wertbestimmung fallende Mengen des zu prüfenden Präparates und zum Vergleich fallende Dosen eines Standardsalvarsans bzw. Standardneosalvarsans je fünf dourineinfizierten Ratten (100.000 bis 150.000 Trypanosomen im Kubikmillimeter Blut) intravenös injiziert.

C. Englische Prüfungsmethode für Salvarsanpräparate.

Während des Krieges wurde das Medical Research Committee von dem Board of Trade mit der Überwachung der Salvarsanherstellung in dem Vereinigten Königreich beauftragt (siehe Reports of the special committee upon the manufacture, biological testing, and clinical administration of salvarsan and of its substitutes No 1).

Bis zum Jahre 1918 wurden die Prüfungen an Kaninchen ausgeführt, und zwar wurde verlangt, daß die Tiere (zwei Kaninchen für jede Prüfung) eine intravenöse Injektion von 0·12 g Altsalvarsan pro Kilogramm Körpergewicht mindestens eine Woche lang überlebten. Vorübergehend wurde die erträgliche Grenzdose auf 0·08 g pro Kilogramm herabgesetzt. Zur Injektion diente eine 0·3%ige alkalisierte Salvarsanlösung, von welcher 40 cm³ pro Kilogramm in die Ohrvene im Verlauf von etwa fünf Minuten infundiert wurden.

Seit dem Jahre 1918 wird die Toxizität des Altsalvarsans durch intravenöse Injektion bei Mäusen bestimmt. Das Präparat wird in 1 bis 2%iger alkalisierter Lösung verwendet und soll von 80% der Versuchstiere (je fünf Mäuse) in der Menge von 0·0025 bis 0·003 g pro 20 g Körpergewicht ertragen werden. An Stelle von Mäusen werden neuerdings entsprechend der amerikanischen Vorschrift auch Ratten verwendet. Als Prüfungsdosis werden hier 0·08 g pro Kilogramm injiziert; mindestens 80% der Tiere sollen am Leben bleiben.

Neosalvarsan wurde ebenfalls ursprünglich an Kaninchen geprüft; neuerdings werden zu den Toxizitätsbestimmungen ebenso wie für die Prüfung des Altsalvarsans Mäuse und Ratten verwendet. Das Präparat wird in 10%iger Lösung intravenös injiziert. Als Prüfungsdosis werden für Kaninchen 0·2 g, für Ratten 0·18 g pro Kilogramm und für Mäuse 0·006 g pro 20 g Körpergewicht verwendet; 80% der Tiere sollen überleben.

D. Prüfungsmethoden in anderen Ländern

Wie *Patta*²⁾ angibt, ist in Italien die Herstellung der Arsenobenzolderivate auf Grund eines königlichen Dekretes (vom 25. April 1922) unter staatliche Kontrolle gestellt. Ob die zur Durchführung dieser Verordnung erforderlichen amtlichen Prüfungsvorschriften schon erlassen worden sind, ist mir nicht bekannt. Nach den Angaben von *Launoy*²⁾, welcher die Verträglichkeit der Neosalvarsanpräparate im Kaninchenversuch bestimmt, wird die von ihm ausgearbeitete Prüfungsmethode außer in Frankreich auch in Italien, Canada und Polen — anscheinend aber nur inoffiziell — angewendet.

Das Vorgehen gestaltet sich im einzelnen folgendermaßen: Vollkommen gesunden männlichen Kaninchen (im Notfalle nichtträchtigen weiblichen Tieren) von 1800 bis 2000 g Gewicht werden pro Kilogramm Körpergewicht 0·3 g des betreffenden Neosalvarsanpräparates in 10%iger wässriger Lösung (in doppelt destilliertem Wasser) in die Randvene des Ohres aseptisch injiziert. Die Einspritzung dauert drei Minuten; Apparate zur Fixation der Tiere dürfen nicht verwendet werden. Haben die Tiere bis kurz vor der Einspritzung Futter bekommen, so werden bei der Berechnung der zu injizierenden Dosis 100 g von dem Körpergewicht abgezogen; bei Kaninchen, welche 24 Stunden lang gehungert haben, fällt dieser Abzug weg. Für die Prüfung jeder Operationsnummer werden vier Kaninchen verwendet. Die Tiere werden nach der Einspritzung sorgfältig überwacht und eine Woche lang täglich gewogen, während dieser Zeit müssen sie gut gefüttert werden (Hafer, Kleie, Karotten oder rote Rüben, im Sommer Klee). Als Reaktion auf die Einspritzung werden folgende vier Erscheinungskomplexe unterschieden:

1. Beschleunigte Atmung, Erweiterung der Ohrvene, geringer Temperaturabfall (um etwa 1°), der sich spätestens nach 24 Stunden wieder ausgleicht, im Urin Spuren Eiweiß, geringer Gewichtsverlust (nach 24 Stunden nicht mehr als 100 g, nach sechs Tagen 250 bis 300 g).

2. Außer den unter 1 genannten Symptomen, die zum Teil eine geringe Verstärkung erfahren, noch deutliche Erschlaffung der Muskulatur im Anschluß an die Einspritzung, geringe, einige Stunden anhaltende Lähmung der hinteren Extremitäten.

3. Außer den vorstehenden Erscheinungen noch Durchfall (eine halbe bis eine Stunde nach der Injektion), länger anhaltende Freßunlust; das Tier stirbt nach acht bis zwölf Tagen unter Krämpfen.

4. Tonisch-klonische Krämpfe, eventuell Dreh- bzw. Manegebewegungen mit nachfolgenden Lähmungen und Durchfall; Tod meist im Verlaufe von zwölf Stunden.

Bei den akut verendeten Tieren findet man eine starke Hyperämie der Darmgefäße (besonders im Bereiche des Dickdarmes) und enteritische Veränderungen, Vergrößerung und schwarze Verfärbung der Leber; Nieren meist ohne Besonderheiten, gelegentlich Blutungen. Die später gestorbenen Tiere lassen autopsisch Blutungen und starke Schleimabsonderung der Darmschleimhaut, Atrophie und Verhärtung

der Leber, Entfärbung der Nieren, eventuell auch Hämorrhagien in deren Mark erkennen.

Ein Präparat darf nach *Launoy*²⁾ nur dann zu therapeutischen Zwecken verwendet werden, wenn 75% der Versuchstiere am siebenten Tage nach der Einspritzung noch am Leben sind und wenn dieselben während der Injektion und im Verlaufe der darauffolgenden 24 Stunden keine Schocksymptome vom Typus 3 oder 4 gezeigt haben.

Literaturverzeichnis.

- Abelin J.*¹⁾, Über eine neue Methode, das Salvarsan nachzuweisen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 1002 und Nr. 29, S. 1566.
- ²⁾, Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 33, S. 1771.
- ³⁾, Salvarsan im Blute bei intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 2, S. 81.
- ⁴⁾, Über das Verhalten des Neosalvarsans und des Salvarsans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75, 1914, S. 317.
- ⁵⁾, Über die ω -Methylsulfonsäure der p-Aminophenylarsinsäure. Biochem. Zeitschr. Bd. 78, 1917, S. 191.
- Accao D.*, Curativa e preventiva do Atoxyl respeito da Syphilis. Gazz. med. da Bahia 1908, p. 367.
- Adler S.*¹⁾, The trypanocidal effect of phenylglycine-amidoarsenate of sodium on „T. brucei” in rats and „T. rhodesiense” in mice. Ann. trop. Med. and Parasitol. Vol. 15, 1921, p. 427.
- ²⁾, Note on bismuth as a trypanocide. Ann. trop. Med. and Parasitol. Vol. 15, 1921, p. 433.
- Agazzi B.*, Über den Einfluß einiger Arsenpräparate auf die Intensität der Bildung von bakteriellen Antikörpern (Agglutininen) beim Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig.-Bd. 1, 1909, S. 736.
- Akamatsu M.*, Vergleichende Untersuchung über die Pharmakologie einiger Wismutpräparate, insbesondere über die Wismutverteilung im tierischen Organismus und die Erscheinungen seitens des Verdauungstraktes. Acta scholae med., univ. imp. Kioto. Bd. 4, 1921, S. 295.
- Akatsu S.*¹⁾, The resistance of spirochetes to the action of hexamethylenetetramine and mercurial and arsenic compounds. Journ. of. exp. Med. Vol. 25, 1917, p. 363.
- ²⁾, Experimental syphilis in the rabbit. Histopathology of the scrotal chancre. Nihon Biseibutsu Gakkwai Zasshi. Vol. 15, 1921, p. 205, 477 und 845.
- Akatsu S.* und *Noguchi H.*, The drug-fastness of spirochetes to arsenic, mercurial and iodide compounds in vitro. Journ. of exp. med. Vol. 25, 1917, p. 349.
- Akatsu S.*, und *Yokota K.*, Über die Immunitätsfrage bei der experimentellen Syphilis II: Über die Superinfektion bei Kaninchensyphilis. Acta Dermatol., Inst. dermatosyphil. Univers. imper. Kyoto. Vol. 1, 1923, p. 421.
- Aladow A.*, Über den Einfluß des Salvarsans auf die sekretorische Funktion der Verdauungsdrüsen. Charkowsky medizinsky Journal Bd. 11, 1911, Nr. 5.
- Alessandrini G.*, Le piroplasmosi ed i mezzi per prevenirle e combatterle. Ann. d'Ig. Vol. 27, 1917, p. 100.

- Almkvist J.*¹⁾, Über die Ursachen der Reaktionserscheinungen nach Salvarsaninjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 1, S. 22.
- ²⁾, Einfluß der Behandlung mit Quecksilber und Salvarsan auf das Körpergewicht. Hygiea, Bd. 83, 1921, S. 353.
- ³⁾, Comparaison entre l'action du mercure et celle du salvarsan sur le poids du corps. Acta dermato-venereol. Bd. 2, 1921, S. 91.
- Alston H.*, The curative effect of salvarsan („606“) in cases of framboesia. Brit. med. Journ. 1911, I, p. 360 u. 618.
- Alt K.*¹⁾, Behandlungsversuche mit Arsenophenylglycin bei Paralytikern. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 29, S. 1457.
- ²⁾, Das neueste *Ehrlich-Hata*-Präparat gegen Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 11, S. 561.
- ³⁾, Zur Technik der Behandlung mit dem *Ehrlich-Hataschen* Syphilismittel. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34, S. 1774.
- Alter*, Zur Toxizität des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 771.
- Alwens*, Experimentelle Studien über den Einfluß des Salvarsans und Neosalvarsans auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72, 1913, S. 177.
- Anderson H. B.*, Some observations on the use of arsphenamin. Americ. Journ. of med. Scienc. Vol. 162, 1921, p. 80.
- Andrew N.*¹⁾, Über die vitale metachromatische Färbung mit Sulforhodamin. Virchows Arch., Bd. 204, 1911, S. 447.
- ²⁾, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen einiger Organe nach Vergiftung mit verschiedenen chemotherapeutischen Substanzen. Virchows Arch., Bd. 205, 1911, S. 263.
- Anwyl-Davies Th. und Mellanby J.*, The anticoagulating action of the arsenobenzol on blood. Lancet 1923, Vol. 205, Nr. 11, p. 555.
- Aoki K.*, Studien über die Atoxylwirkung und die Immunität bei Hühnerspirillosen. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig.-Bd. 23, 1915, S. 127.
- Araujo S.*, Arsenbehandlung bei Kindern auf rektalem Weg. Brazil med. Vol. 32, 1918, p. 234.
- Ardin-Delteil, Nègre L. und Raynaud M.*, Deux cas de typhus récurrent traités et guéris par l'arsénobenzol. C. r. Soc. de Biol. T. 70, 1911, p. 1037 und Montpellier médical 1911, Nr. 40.
- Arensberg*, Über die Wirksamkeit des Atoxyls und der *Blaud*-Atoxylkapseln bei innerlicher Verabreichung. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 14, S. 720.
- Arkin A. und Corper H. J.*, The tuberculocidal action of arsenic compounds and their distribution in the tuberculous organism. Journ. of infect. Dis. Vol. 18, 1916, p. 335.
- Armengaud M.*, La syphilis du lapin. Toulouse méd. T. 13, 1911, p. 401.
- Arndt*, Salvarsanrefraktäre Lues. Berlin. dermat. Ges. 12. 6. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, 1924, S. 10.
- Arzt L.*, Spirochätenbefunde in Genitalveränderungen ungeimpfter Kaninchen. Derm. Zeitschr. Bd. 29, 1920, S. 65.
- Arzt L. und Kerl W.*¹⁾, Zur Kritik der Ansichten über die Entstehung des Salvarsanfiebers. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48, S. 1663.
- — ²⁾, Über die Beeinflussung der Atoxyfwirkung durch Organbrei. Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38, S. 1408.
- — ³⁾, Experimentelle Kaninchensyphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 39, S. 1550.

- Arzt L. und Kerl W.⁴⁾, Über experimentelle Kaninchensyphilis und ihre praktische Bedeutung. Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 23, S. 784.
- — ⁵⁾, Weitere Mitteilungen über Spirochätenbefunde bei Kaninchen. Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 29, S. 1053.
- — ⁶⁾, Beiträge zur experimentellen Kaninchensyphilis. Derm. Zeitschr. Bd. 29, 1920, S. 1.
- — ⁷⁾, Über die Virulenz der Spirochaete pallida an der Infektionsstelle nach vorangegangener Therapie (weitere Beiträge zur experimentellen Kaninchensyphilis). Derm. Zeitschr. Bd. 32, 1921, S. 326.
- — ⁸⁾, Über Parasyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 592.
- Asselt J., van, Drie Gevallen van Vergiftiging door Neosalvarsaan. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Bd. 66, 1922, II, Nr. 10.
- Assmann G., Ist das nach den ersten Quecksilber- bzw. Salvarsangaben auftretende Fieber als rein spezifisch anzusehen? Arch. f. Derm. Bd. 135, 1921, S. 20 und Bd. 140, 1922, S. 235.
- Aubert P., Essais de traitement de la trypanosomiase humaine avec les dérivés du diaminoarsénobenzène O¹ et OK¹. Bull. Soc. Path. exot. T. 8, 1915, p. 74 u. 169.
- Aubert P. und Heckenroth F.¹⁾, L'arsénophénylglycine dans le traitement de la trypanosomiase humaine. Bull. Soc. Path. exot. T. 4, 1911, p. 411.
- — ²⁾, Prophylaxie de la trypanosomiase humaine et arsénophénylglycine en injections intraveineuses. Bull. soc. Path. exot. T. 4, 1911, p. 419.
- — ³⁾, L'arsénophénylglycine dans la prophylaxie chimique de la trypanosomiase humaine. Bull. soc. Path. exot. T. 6, 1913, p. 272.
- Aubert P. und Michelli, Essais de traitement des infections expérimentales à trypanosoma gambiense et dimorphon avec des „suspensions huileuses d'arsénic et d'antimoine“ (Metoleine). Note préliminaire. Bull. soc. Path. exot. T. 8, 1915, p. 28.
- Aubert P., Monfort F., Heckenroth F. und Blanchard M., Le salvarsan dans la prophylaxie et le traitement de la trypanosomiase humaine. Bull. soc. Path. exot. T. 6, 1913, p. 632.
- Aubry A. und Dormoy E., Sur un glucoside arsenical: le diglucosido-dioxydiaminoarsénobenzène. C. r. Acad. des Scienc. T. 175, 1922, p. 819.
- Auden F. T., Antimony in yaws. Brit. med. Journ. 1922, II, Nr. 3211, p. 83.
- Auer J.¹⁾, Experiments with the intravenous injection of salvarsan in acid solution. Arch. of intern. Med. Vol. 8, 1911, p. 169.
- ²⁾, The effect of salvarsan on the heart in dogs. Journ. of exp. Med., Vol. 14, 1911, p. 248.
- ³⁾, A note on salvarsan and acute anaphylaxis. Journ. of exp. Med. Vol. 14, 1911, p. 497.
- Augustin Fr. Lud., Pharmacopoea extemporanea. Berlin, Joh. W. Schmidt 1809.
- Aumann¹⁾, Kaninchenimpfung mit Syphilitikerblut und Blutserum. Med. Klin. 1912, Nr. 42, S. 1710.
- ²⁾, Weiteres über die Infektiosität des Blutes Syphilitischer für Kaninchen. Derm. Wochenschr. Bd. 56, 1913, S. 81.
- Autenrieth W. und Taege H., Über Ausscheidung und Bestimmung des Salvarsans im Harn. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 42, S. 1479.
- Babalian, Crise nitritoide après injection sous-cutanée de deux centigrammes de 914. Paris méd., T. 12, 1922, p. 195.
- Babel, Revue méd. de la Suisse romande, T. 10, 1890, p. 329. Zit. nach Jowett und Pyman.

- Babes A. und Buia J.*, Injections sous-arachnoidiennes de phloridzine: perméabilité des méninges de dedans en dehors pour cette substance. C. r. Soc. biol. T. 76, 1914, p. 678.
- Baermann G.¹⁾*, Behandlungsversuche mit Salvarsankupfer. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 1.
- ²⁾, Die schützende Wirkung von „Stovarsol“ bei *Framboesia tropica*. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1923, Bd. 27, S. 229.
- Bagrow*, Rektalmethode in der Salvarsantherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912 Nr. 3, S. 108.
- Bagshawe A. G.*, Recent advances in our knowledge of sleeping sickness. Lancet 1909, Nr. 4495.
- Bailey C. V. und Mac Kay A.*, Toxic jaundice in patients under antisyphilitic treatment. Arch. of intern. Med. Vol. 25, 1920, p. 628.
- Balfour A.*, Spirochaetosis of sudanese fowls. In Fourth Report of the Wellcome tropical Research Laboratories Khartoum. Vol. A., p. 76. London. Baillière, Tindall u. Cox. 1911.
- Barbour G. W.*, Arsenic as a remedy for the bite of the tsetse. Brit. med. Journ. 1858, p. 215.
- Selzer, Burnier und Garsaux*, Traitement de la syphilis par de nouveaux dérivés arsenicaux dus au Dr. Mouneyrat, l'arsénophénylchlorohydroxyamine et l'arsénophényliodohydroxyamine. Bull. soc. franç. de Derm. et de Syph., T. 22, 1911, p. 108.
- Bang J.*, Die Arsenmenge im normalen Urin. Allm. Svensk. Läkaretidn. Bd. 13, 1916, S. 549.
- Barbaglia V.*, Contributo allo studio della sifilide sperimentale nel Coniglio. Giornale ital. delle mal. ven. e della pelle 1921, Nr. 4.
- Barbat J. H.¹⁾*, Finding of arsenic in cerebrospinal fluid following intravenous administrations of neosalvarsan. California State Journ. Med. Vol. 13, 1915, p. 415.
- ²⁾ Permeability of the meninges to arsenic in paresis and tabes. Journ. Am. med. Ass. Vol. 70, 1918, p. 147.
- Bardachzi F. und Klausner E.*, Ein Beitrag zur Wirkungsweise des *Ehrlich-Hataschen* Arsenpräparates. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 44, S. 1554.
- Bardet G.¹⁾*, Le 606 du professeur *Ehrlich* au point de vue pharmacologique. Bull. génér. de thérap. T. 160, 1910, p. 892.
- ²⁾, Les accidents de la salvarsanothérapie. Bull. génér. de thérap. T. 162, 1911, p. 687.
- ³⁾, Sur un nouveau succédané du salvarsan. Bull. génér. de Thérap. T. 167, 1914, p. 421.
- Barladean A. G.*, Methoden der Wasserdestillation. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 29, S. 1601.
- Basile G.*, Sulla cura del Kala-Azar col Salvarsan. Comunicazione al XX congresso di medicina interna. Rom 19. bis 22. XII. 1910. Policlinico, Vol. 4, 1911, p. 113.
- Battaglia M.*, Histologische Veränderungen in den Organen an experimenteller Trypanosomiasis verendeter Tiere. Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.-Bd. 86, 1921, S. 393.
- Bauer H.*, Kolloidchemische Studien in der Salvarsanreihe. Arb. a. d. Staatsinstitut. f. exp. Ther. u. d. Georg-Speyer-Hause, Frankfurt a. M. H. 8, 1919, S. 43.
- Baum O. und Herrenheiser G.*, Chemotherapeutische Versuche mit Salvarsan. Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 843.
- Bayliss W. M.*, The neutrality of the blood. Brit. Journ. of Physiol. Vol. 53, 1919, p. 162.

- Bayon H.*, A new species of treponema found in the genital sores of rabbits. Brit. med. Journ. 1913, II, p. 1159.
- Béchamp A.*, De l'action de la chaleur sur l'arséniat d'aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsénique. C. r. Ac. des Scienc. T. 56, 1863, p. 1172.
- Bechhold H.*¹⁾, Zur inneren Antisepsis. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, 1907, S. 177.
- ²⁾, Halbspezifische chemische Desinfektionsmittel. I. u. II. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 64, 1909, S. 113 und Bd. 84, 1917, S. 1.
- ³⁾ Halbspezifische Desinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 37, S. 1929.
- Bechhold H.* und *Ehrlich P.*, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Ein Beitrag zum Studium der inneren Antisepsis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 47, 1906, S. 173.
- Beck K.*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage nach der neurotoxischen Wirkung des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1, S. 19.
- Beck K.* und *Merres*, Über die Bestimmung kleiner Arsenmengen mit besonderer Berücksichtigung des Verfahrens von *Smith*. Arb. kais. Ges. Amt. Bd. 50, 1917, S. 38.
- Beck M.*¹⁾, Experimentelle Beiträge zur Infektion mit *Trypanosoma gambiense* und zur Heilung der menschlichen Trypanosomiasis. Arb. Kais. Ges.-Amt. Bd. 34, 1910, S. 318.
- ²⁾, Über die Wirkung des Atoxyls im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig.-Bd. 8, 1911, S. 218.
- Becker G.*¹⁾, Die bakteriologische Blutuntersuchung beim Milzbrand des Menschen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 112, 1911, S. 265.
- ²⁾, Salvarsan bei Milzbrandsepsis. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 51, S. 2404.
- ³⁾, Neuere Gesichtspunkte in der Milzbrandtherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 12, S. 545.
- ⁴⁾, Bericht über 60 konservativ behandelte Fälle von menschlichem Milzbrand. Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten. Bd. 13, 1912, H. 2.
- ⁵⁾, Milzbrand und Salvarsan. Med. Klin. 1912, Nr. 44, S. 1790.
- Beeson B. B.*, Arsphenamine and Neoarsphenamine plus Adrenalin. Am. Journ. of Syphilis, Vol. 3, 1919, p. 129.
- Beeson B. B.* und *Albrecht P. G.*, The elimination of arsphenamin and neoarsphenamin in the urine. Arch. of derm. and syphilol. Vol. 5, 1922, p. 51.
- Behring E.*, v.¹⁾, Der antiseptische Wert der Silberlösungen und Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen. Deutsche med. Wochenschr. 1887, Nr. 37 u. 38.
- ²⁾, Über Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten, Teil I. Leipzig 1893, S. 252.
- ³⁾, Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin, Hirschwald, 1912.
- Benda L.*¹⁾, Über sekundäre aromatische Arsinsäuren. Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 41, 1908, S. 2367.
- ²⁾, O-Aminophenylarsinsäure (O-Arsanilsäure). Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 44, 1911, S. 3304.
- ³⁾, Über die 4-amino-3-oxyphenyl-1-arsinsäure und deren Reduktionsprodukte. Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 44, 1911, S. 3578.
- Benda L.* und *Kahn R.*, Über einige Homologe und Derivate der Arsanilsäure. Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 41, 1908, S. 1672 u. 3859.

- Bergel S.*, Die natürlichen Abwehrmittel des Körpers gegen die syphilitische Infektion und ihre Beeinflussung besonders durch Quecksilber. *Klin. Wochenschr.* Bd. 1, 1922, Nr. 5, S. 204.
- Berger H.*¹⁾, Über den Nachweis der Spirochäten des Paralytikergehirnes im Tierexperiment. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 35, S. 1921.
- ²⁾, Neosalvarsan und Zentralnervensystem. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig.-Bd.* 23, 1914, S. 344 und *Münch. med. Wochenschr.* 1914, Nr. 10, S. 563.
- Bergerhoff P.*, Über die Einwirkung von Salvarsan auf Wachstum und Blutbildung bei Tieren. *Inaug.-Dess.* Bonn 1912.
- Bergmann H.*, Arsenspeicherung und -ausscheidung nach Einverleibung von Salvarsan-serum- und Salvarsanwasserlösungen. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 90, 1918, S. 348.
- Berman L.*, The nitritoid crises after arsphenamin injections. *Arch. of internat. Med.* Vol. 22, 1918, p. 217.
- Bernaldez P.*, Salvarsanzufälle. *Rev. méd. de Sevilla.* Vol. 41, 1922, Nr. 3, p. 1.
- Bernard R.*, Le sulfarsénol, nouveau sel arsénical antisypilitique. *Scalpel* 1919, Nr. 19.
- Bernheim W.*, Klinische Erfahrungen über intravenöse Infusionen saurer Salvarsan-lösungen. *Arch. f. Derm. Orig.-Bd.* 113, 1912, S. 91.
- Bernstein E.*, Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Neosalvarsan, Sulfoxylatsalvarsan und Silbersalvarsan durch die Niere und die Beziehungen zur „Depotwirkung“. *Arch. f. Derm.* Bd. 135, 1921, S. 55.
- Bertaccini G.*, Un raro accidente da arsenobenzolo. Cinque casi seguiti ad uso di fiale della stessa serie. *Policlinico, sez. prat.* Vol. 30, 1923, p. 690.
- Bertarelli E.*¹⁾, Über die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.-Bd.* 41, 1906, S. 320, 784 und Bd. 43, 1907, S. 167, 238.
- ²⁾, Das Virus der Hornhautsyphilis des Kaninchens und die Empfänglichkeit der unteren Affenarten und der Meerschweinchen für dasselbe. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.-Bd.* 43, 1907, S. 448.
- Berthelm A.*¹⁾, Nitro- und Aminoarsanilsäure. *Ber. d. deutschen chem. Ges.* Bd. 44, 1911, S. 3092.
- ²⁾, Zur Kenntnis methylierter Dioxydiamidoarsenobenzole. *Ber. d. deutschen chem. Ges.* Bd. 45, 1912, S. 2130.
- ³⁾, Neuere Forschungen auf dem Gebiete der Chemie und Chemotherapie des Arsens. *Chem.-Ztg.* 1914, Nr. 70, S. 756.
- ⁴⁾, Chemie der Arsenverbindungen. In *Paul Ehrlich-Festschrift.* Jena, *Fischer*, 1914, S. 447.
- Bertin P.*, L'amino-arséno-phénol (132) dans le traitement de la syphilis par voie intramusculaire. *Progr. méd.* T. 49, 1912, p. 427 und Thèse, Paris 1922.
- Bertrand G.*¹⁾, Sur l'existence de l'arsenic dans l'organisme. *C. r. Acad. des Sc. T.* 134, 1902, p. 1434.
- ²⁾, Nouvelles recherches sur l'arsenic de l'organisme. *Ann. de l'inst. Pasteur.* T. 17, 1903, p. 1.
- Best W. H.*, The use of salvarsan in nonsyphilitic diseases. *Journ. Am. med. Ass.* Vol. 63, 1914, p. 375.
- Bettmann*, Zur Arsenikbehandlung der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1907, Nr. 39, S. 1925.
- Bettmann und Laubenheimer*¹⁾, Über die Wirkung des Salvarsans auf den Milzbrand. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912, Nr. 8, S. 349.
- — ²⁾, Zur Therapie des Milzbrandes. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912, Nr. 29 S. 1397.

- Beurmann, de, Mouneyrat und Tanon*, Contribution a l'étude de l'arsénothérapie dans la syphilis. Deux nouveaux dérivés arsénicaux, le 1116 et le 1151. Etude chimique, expérimentale et clinique. Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris. T. 29, 1913, p. 155.
- Beurnier und Clapier*¹⁾, Traitement du pian par le 189 administré par la voie buccale. Bull. Soc. Path. exot. T. 15, 1922, p. 528.
- — ²⁾, Premiers essais du 189 au Gabon (Pian, Syphilis, ulcères phagédéniques). Bull. Soc. Path. exot. T. 15, 1922, p. 607.
- Bevan*, Notes on a human trypanosome transferable to animals in Northern Rhodesia. Veterinary Journ. 1911, p. 41.
- Beveridge W. W. O. und Walker N. D.*, On the fate of arsenic in the body after injection, in the form of salvarsan or „606“, Journ. of the Roy. Army med. Corps. Vol. 16, 1911, p. 376.
- Bezais F.*, Ergebnisse der Blutuntersuchung bei den mit dem *Ehrlich-Hataschen* Präparate behandelten Syphiliskranken. Therapeutischeskoje Obosrenje 1910, Nr. 17.
- Bierbaum K.*¹⁾, Die Behandlung bakterieller Infektionen mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 43, S. 2012.
- ^{1a)}, Salvarsan bei Tierkrankheiten. In *Paul Ehrlich-Festschrift, Fischer*, Jena 1914, S. 617.
- ²⁾, Die Behandlung von Tetanus mit Arsinosolvin. Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 18, 1914, S. 97.
- ³⁾, Über die Wirkung des Salvarsans auf Rotlaufbacillen in vivo. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig.-Bd. 26, 1917, S. 325.
- Biggs N.*, Treatment of rat-bite fever with novarsenobillon. Brit med. Journ. 1922, I, p. 185.
- Bilbaut R.*, De la résistance globulaire dans les états morbides et chez les malades traités par le „606“. These, Paris 1912.
- Bilfinger*, Über Beeinflussung der Chininfestigkeit durch Salvarsan bei Malaria. Med. Klin. 1911, Nr. 13, S. 486.
- Billet A. und Grénier M.*, Sur la fièvre récurrente au Maroc oriental. Bull. Soc. Path. exot. T. 7, 1914, S. 382.
- Bingel A.*¹⁾, Über Salz- und Zuckerfieber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, 1911, S. 1.
- ²⁾, Über „Salvarsanfieber“. Therapie d. Gegenw., Bd. 14, 1912, Nr. 7, S. 294.
- Binz A.*¹⁾, Die neuere Entwicklung des Salvarsangebotes. Zeitschr. f. angew. Chemie, Jahrg. 33, 1920, Nr. 88, S. 265.
- ²⁾, Zur Geschichte des Neosilbersalvarsans. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 6, S. 259.
- Binz A. und Bauer H.*, Über die Einwirkung von Sublimat auf Salvarsan und Neosalvarsan. Zeitschr. f. angew. Chemie, Jahrg. 34, 1921, Nr. 46, S. 261.
- Binz C. und Schulz H.*, Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 11, 1879, S. 200.
- Birch-Hirschfeld A. und Köster G.*¹⁾, Zur pathologischen Anatomie der Atoxylvergiftung. Fortschr. d. Med., Bd. 26, 1908, Nr. 22, S. 673.
- ²⁾, Die Schädigungen des Auges durch Atoxyl. Graefes Arch. f. Ophthalm. Bd. 76, 1910, S. 403.
- Bittorf*, Die kombinierte Salvarsan-Chininbehandlung der Malariarezidive. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 37, S. 1216.
- Blake F. G.*, The etiology of rat-bite fever. Journ. of exp. Med. Vol. 23, 1916, p. 39.

- Blanchard M.* und *Lefrou G.*, Le traitement de la maladie du sommeil par le „189“. Bull. Soc. Path. exot. T. 15, 1922, p. 797.
- Blanck*, Zur Abortivbehandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 592.
- Blaschko A.*, Kritische Bemerkungen zur *Ehrlich-Hata*-Behandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 35, S. 1611.
- Bloemendal W. H.*, Arsen im tierischen Organismus. Arch. d. Pharm. Bd. 246, 1908, S. 599.
- Blumenthal Ferd.¹⁾*, Über Metaarsensäureanilid (Atoxyl). Med. Woche. Bd. 3, 1902, Nr. 15, S. 163.
- ²⁾, Über die Anwendung des Atoxyls in der inneren Medizin. Med. Klin. 1907, Nr. 12, S. 319.
- ³⁾, Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 26, S. 1065.
- ⁴⁾, Bemerkungen zu dem vorstehenden Aufsatz von *F. Croner* und *E. Seligmann*. Med. Klin. 1908, Nr. 17, S. 634.
- ⁵⁾, Atoxyl. 4. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 28, 1910, S. 91.
- ⁶⁾, Biochemische Untersuchungen über aromatische Quecksilberverbindungen. I. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, 1911, S. 59.
- ⁷⁾, *Wassermannsche* Reaktion und experimentelle Kaninchensyphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32, S. 1462.
- ⁸⁾, Die therapeutische Verwendung des Silberatoxyls (Monosilbersalz der p-Amidophenylarsinsäure). Therapie d. Gegenw. Bd. 13, 1911, Nr. 9, S. 388.
- ⁹⁾, Aromatische Arsenkörper. Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 8, 1912, S. 90.
- Blumenthal F.* und *Herrschmann F.¹⁾*, Atoxyl- und Anilinvorgiftung. Biochem. Zeitschr. Bd. 10, 1908, S. 240.
- — ²⁾, Biochemische Untersuchungen über die p-Jodphenylarsinsäure. Biochem. Zeitschr. Bd. 12, 1908, S. 248.
- Blumenthal F.* und *Jacoby E.¹⁾*, Toxikologische Versuche mit Atoxyl. Med. Klin. 1907, Nr. 45, S. 1365.
- — ²⁾, Über Atoxyl. 3. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 16, 1909, S. 20.
- Blumenthal F.* und *Meyer F.*, Ausfall der *Wassermannschen* Reaktion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Arch. f. Derm. Bd. 113, 1912, S. 169.
- Blumenthal F.* und *Oppenheimer K.*, Über den Einfluß des Jodkaliums auf die Ablagerung von Quecksilber in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 36, 1911, S. 291.
- Boas H.* und *Kissmeyer A.*, Kann eine Salvarsaninjektion eine positive Wassermannreaktion bei sicheren Nichtsyphilitikern hervorrufen? Acta Dermato-Venereologica. Vol. 3, 1922, p. 384.
- Bochynski S.*, Geschichte der Atoxyltherapie. Inaug.-Diss. Breslau 1915.
- Bocker E.¹⁾*, Quantitative Versuche über das Verbleiben von chemotherapeutischen Mitteln in der Blutflüssigkeit behandelter Menschen und Tiere. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig.-Bd. 24, 1916, S. 148.
- ²⁾, Bemerkung zu dem Aufsatz von *Schreus* und *Holländer* „Wie lange und in welcher Konzentration bleibt Salvarsan im menschlichen Blut?“ in Nr. 42 dieser Wochenschrift. Klin. Wochenschr. Bd. 2, 1923, Nr. 6, S. 259.
- Bochncke K. E.¹⁾*, Über die Bedeutung des Salvarsans für die Steigerung des Wertgehaltes der Immunsera. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 25, S. 1176.

- Boehncke K. E.*²⁾, Die Beeinflussung der Intensität der Immunkörperbildung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. Chemother. Orig.-Bd. 1, 1912, S. 186.
- Boer*, Über Behandlung diphtherieinfizierter Meerschweinchen mit chemischen Präparaten. *Behrings* ges. Abh. Teil II. Leipzig 1893, S. 67.
- Bohrsch F.* und *Kürschner F.*, Zur quantitativen Bestimmung des Arsens in organischen Substanzen, mit besonderer Berücksichtigung organischer Arsenverbindungen (Salvarsan usw.). Pharm. Zentralh. Bd. 52, 1911, S. 1365.
- Bonacorsi L.*, Über den Einfluß der Reaktion des Nährbodens auf die entwicklungshemmende Wirkung chemischer Substanzen. Zeitschr. f. Hyg. 1923, Bd. 99, S. 284.
- Bongrad J. C.*¹⁾, L'élimination de l'arsenic dans le traitement par les produits organo-arsénicaux. Bull. des Scienc. pharmacol. Vol. 18, 1911, S. 152.
- ²⁾, Etude sur la dissolution hydrolytique et détermination physico-chimique du point de neutralisation des diphénols par la cryoscopie et la méthode des résistances électriques. Revue de Chimie appliquée 1912.
- ³⁾, Sur la neutralisation des solutions de chlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzène. Journ. d. Pharm. et de Chimie 1913, Nr. 2.
- Bordet J.*, Le mécanisme de l'anaphylaxie. C. r. Soc. de Biol. T. 74, 1913, p. 225.
- Bornemann*, Ein Fall von Erblindung nach Atoxylinjektion bei Lichen ruber planus. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 22, S. 1043.
- Bornstein A.*, Über das Schicksal des Salvarsans im Körper. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 3, S. 112.
- Bornstein A.* und *Prost H.*, Über den Einfluß des Arsens auf die Oxydationsprozesse bei Mensch und Tier. Arch. f. Derm. u. Syph. Orig.-Bd. 129, 1921, S. 159.
- Boudin, Francois Joseph*, Traité des fièvres intermittentes. Paris 1842.
- Bougault J.*, Arrhénil (methyllarsinate de sodium) et atoxyl (Anilarsinate de sodium): réactions et dosage. Journ. d. Pharm. et de Chimie. T. 26, 1907, p. 13.
- Boyce R.*, The treatment of sleeping sickness and other trypanosomiasis by the atoxyl and mercury method. Brit. med. Journ. 1907, II, p. 624.
- Boyce R.* und *Breiml A.*, Atoxyl and Trypanosomiasis. Annals of trop. Med. and Parasitol. Vol. 2, 1909, p. 1.
- Brahmachari U. N.*¹⁾, The treatment of Kala-Azar with some new antimonial preparations. Journ. of trop. Med. and Hyg. Vol. 24, 1921, p. 213.
- ²⁾, Chemotherapy of antimonial compounds in Kala-Azar infection. Indian Journ. of med. Research. Vol. 10, 1922, p. 492 u. p. 948.
- Brahme L.*, Arsen in Blut und Cerebrospinalflüssigkeit. Acta med. Scandin. Suppl. 5, 1923.
- Braid J.*, The bite of the Tse-Tse: arsenic suggested as a remedy. Brit. med. Journ. 1858, p. 135 u. 214.
- Branden F., van den*¹⁾, Note préliminaire sur quelques essais de traitement de la trypanose humaine par Salvarsankupfer. Arch. f. Schiffs- und Tropenh. Bd. 17, 1913, S. 845.
- ²⁾, Seconde Note préliminaire sur le traitement de la trypanose humaine par le salvarsankupfer. Ib. Bd. 18, 1914, S. 743.
- ³⁾, Le sel sodique du salvarsan cuprique dans le traitement de la trypanose humaine, du pian et de la syphilis. Bull. Soc. Path. exot. T. 8, 1915, p. 582.
- ⁴⁾, Valeur moyenne de la durée de stérilisation sanguine chez les trypanosés par une dose de salvarsan, néosalvarsan, salvarsan cuprique et sel sodique du salvarsan cuprique. Bull. Soc. Path. exot. T. 9. 1916, p. 13.

- Branden F., van den, und Dubois A.*, Notes préliminaires sur l'emploi du néosalvarsan dans diverses affections tropicales. Arch. f. Schiffs- u. Tropenh. Bd. 18, 1914, S. 375.
- Branden F., van den, und van Hoof¹⁾*. Essais du silbersalvarsan et du sulfarsénol dans la trypanosomiasis humaine. Ann. de la Soc. belge de Méd. trop. T. 2, 1922, p. 125.
- ²⁾, Le „trépol“ ou tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans la trypanosomiasis humaine. Bull. Soc. Path. exot. T. 15, 1922, p. 692.
- Brandt R.*, Der Anteil des Quecksilbers an der Wirkung der *Linser*-Mischung. Derm. Wochenschr. Bd. 75, 1922, S. 775.
- Breinl A.*, Experiments on the combined atoxyl-mercury treatment in monkeys infected with trypanosoma gambiense. Ann. of trop. Med. and Parasitol. Vol. 2, 1909, p. 345.
- Breinl A. und Kinghorn A.¹⁾*, An experimental study of the parasites of the african tick fever. (Spirochaeta duttoni.) Liverpool school of trop. med. Memoir 21, 1906, p. 1.
- — ²⁾, Über die Wirkung des Atoxyls bei afrikanischem Rückfallfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 8, S. 299.
- Breinl A. und Nierenstein M.¹⁾*, Weitere Beobachtungen über Atoxylfestigkeit der Trypanosomen. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 27, S. 1181.
- — ²⁾, Zum Mechanismus der Atoxylwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. Bd. 1, 1909, S. 620.
- — ³⁾, The action of aryl-stibinic acids in experimental trypanosomiasis. Ann. of trop. Med. and Parasit. Vol. 2, 1909, p. 365.
- — ⁴⁾, Biochemical and therapeutical studies on trypanosomiasis. Ib. Vol. 3, 1909, p. 395.
- — ⁵⁾, Beitrag zur Kenntnis des Arsenophenylglycins. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. Bd. 4, 1909, S. 168.
- Breinl A. und Todd J. L.*, Atoxyl in the treatment of trypanosomiasis. Brit. med. Journ. 1907, I, Nr. 2403, p. 132.
- Breisinger K. A.*, Chemotherapeutische Versuche bei experimenteller Trypanosomiasis der Rinder. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71, 1912, S. 367.
- Breuning M.*, Zwei Fälle von Atoxylintoxikation. Derm. Zentralbl. 10. Jahrg., 1907, S. 135.
- Brieger L.*, Diskussionsbemerkungen. Berliner med. Ges., 13. Febr. 1907, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 12, S. 349.
- Brieger L. und Krause M.¹⁾*, Zur medikamentösen Behandlung der künstlichen Trypanosomeninfektion (Tryp. brucei). Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 2, S. 60.
- — ²⁾, Chemotherapie bei Trypanosomeninfektion (Tryp. brucei) nach Verabreichung per os. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 31, S. 1453.
- Brocq, Civatte und Fraisse.* Note préliminaire sur les injections de cacodylate iodo-hydragyrique dans la syphilis. Ann. de Derm. et de Syph. T. 2, 1901, p. 611.
- Brodén A.¹⁾*, Trypanosomiasis et maladies du sommeil. Publications de la Soc. d'études coloniales de Belgique. Bruxelles 1904.
- ²⁾, Un nouveau cas de Trypanosomiasis chez l'Européen. Ibid.
- ³⁾, Action du trypanbleu sur trypanosoma gambiense. Ann. de la soc. Belge de méd. trop. T. 1, 1920/21, p. 281.
- Brodén A. und Rodhain J.¹⁾*, Le traitement de la trypanosomiasis humaine. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 10, 1906, S. 693; Bd. 11, 1907, S. 73 u. 336; Bd. 12, 1908, S. 443; Bd. 13, 1909, S. 269.

- Broden A. und Rodhain J.*²⁾, Action de l'antimoine dans le pian et dans la syphilis. Ibid. Bd. 12, 1908, S. 504.
- — ³⁾, Dissociation des trypanosoma congolense et cazalboui par l'émétique. Bull. soc. Path. exot. T. 2, 1909, p. 125.
- — ⁴⁾, Rapport sur les travaux du laboratoire de Léopoldville. Bruxelles, Hayez 1909.
- — ⁵⁾, Traitement de la trypanosomiase humaine. Le Tryparosan. Arch. f. Schiffsu. Tropenhyg. Bd. 14, 1910, S. 215.
- — ⁶⁾, Action de l'émétique sur le trypanosoma angolense (s. *Cazalboui*). Bull. soc. Path. exot. T. 3, 1910, p. 233.
- — ⁷⁾, L'arsénophénylglycine et son succédané dans les trypanoses humaine et animales. Ann. Soc. belge méd. trop. T. 1, 1920, p. 71.
- — ⁸⁾, L'atoxyl dans le traitement de la trypanose humaine. Ann. de la Soc. belge de méd. trop. T. 1, 1920/21, p. 179.
- Broden A., Rodhain J. und Corin G.*, Le salvarsan et la Trypanose humaine. Arch. f. Schiffsu. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 749.
- Brodski J.*, Neosalvarsan bei Typhus recurrens. Wratschebnaja Gazetta 1914, Nr. 7.
- Bronfenbrenner J. und Noguchi H.*, On the resistance of various spirochaetes in cultures to the action of chemical and physical agents. Journ. of Pharmacol. and exp. ther. 1913, Vol. 4, p. 333.
- Bronfenbrenner und Schlesinger M. J.*, Generalized infection in syphilitic rabbits resulting from the inadequate salvarsan therapy. Proc. Soc. f. exp. biol. and med. 1920, Vol. 18, p. 94.
- Brooks M. M.*, Studies on the permeability of living and dead cells. IV. The penetration of trivalent and pentavalent arsenic into living and dead cells. Publ. Health Rep. 1923, Vol. 38, Nr. 50, p. 2951.
- Brown W. H.*, Experimental syphilis. Proc. New York Pathol. Soc. 1920, Vol. 20, p. 99.
- Brown W. H. und Pearce L.*¹⁾, Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Biological series I. The toxic action of N-phenyl-glycineamide-p-arsonic acid. Journ. of exp. med. 1919, Vol. 30, p. 417.
- — ²⁾, Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Biological series IV. The action of N-phenyl-glycineamide-p-arsonic acid upon spirochete infections. Journ. of exp. Med. 1919, Vol. 30, p. 483.
- — ³⁾, Experimental syphilis in the rabbit I. Primary infection in the testicle. Ibid. 1920, Vol. 31, p. 475.
- — ⁴⁾, Experimental syphilis in the rabbit. II. Primary infection in the scrotum. Ibid. 1920, Vol. 31, p. 709 und 729.
- — ⁵⁾, Experimental syphilis in the rabbit. III. Local dissemination, local recurrence and involvement of regional lymphatics. Ibid. 1920, Vol. 31, p. 749.
- — ⁶⁾, Experimental syphilis in the rabbit. IV. Cutaneous syphilis. Ibid. 1920, Vol. 32, p. 445 und 473.
- — ⁷⁾, Experimental syphilis in the rabbit. V. Syphilitic affections of the mucous membranes and mucocutaneous borders. Ibid. 1920, Vol. 32, p. 497.
- — ⁸⁾, A note on the dissemination of spirochaeta pallida from the primary focus of infection. Arch. of Dermatol. and syphil. 1920, Vol. 2, p. 470.
- — ⁹⁾, Syphilitic infection of the central nervous system of the rabbit. Arch. f. Derm. and Syphilol. 1920, Vol. 2, p. 635.
- — ¹⁰⁾, The resistance (or immunity) developed by the reaction to syphilitic infection. Ibid. 1920, Vol. 2, p. 675.

*Brown W. H. und Pearce L.*¹¹⁾, On the production of generalized syphilis in the rabbit by local inoculation. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. New York 1920, Vol. 17, p. 167.

— — ¹²⁾, The production of generalized syphilis in the rabbit by local inoculation. Transact. of the Assoc. of americ. Physicians, 1920.

— — ¹³⁾, On the reaction of pregnant and lactating females to inoculation with *Treponema pallidum* — a preliminary note. Am. Journ. of Syphilis 1920, Vol. 4, No. 4.

— — ¹⁴⁾, Latent infections with demonstration of spirochete pallida in lymphoid tissues of the rabbit. Ibid. 1921, Vol. 5, No. 1.

— — ¹⁵⁾, Superinfection in experimental syphilis following the administration of subcurative doses of arsphenamine or neoarsphenamine. Journ. of exp. Med. 1921, Vol. 33, p. 553.

— — ¹⁶⁾, Experimental production of clinical types of syphilis in the rabbit. Arch. of Derm. and Syphilol. 1921, Vol. 3, p. 254.

— — ¹⁷⁾, The defensive reactions of animals infected with *spirochaeta pallida*. Journ. americ. med. Ass. 1921, Vol. 77, p. 1619.

— — ¹⁸⁾, The penetration of normal mucous membranes of the rabbit by *Treponema pallidum*. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 1921, Vol. 18, p. 200.

— — ¹⁹⁾, Neoplasia in experimental syphilis. Ibid. 1921, Vol. 18, p. 201.

— — ²⁰⁾, Superinoculation experiments with *treponema pallidum*. Ibid. 1921, Vol. 18, p. 255.

— — ²¹⁾, Note on the preservation of stock strains of *treponema pallidum* and on the demonstration of infection in rabbits. Journ. of exp. Med. 1921, Vol. 34, p. 185.

— — ²²⁾, Animal resistance and the endocrine system of the rabbit in experimental syphilis. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 1923, Vol. 20, p. 476.

Brown W. H., Pearce L. und Witherbee W., Experimental syphilis in the rabbit. VI. Affections of bone, cartilage, tendons, and synovial membranes. Journ. of exp. Med. 1921, Vol. 33, p. 495, 515 und 525.

*Browning C. H.*¹⁾, Experimental Chemotherapy in Trypanosome infections. Brit. med. Journ. 1907, II. p. 1405.

— ²⁾, Chemo-therapy in trypanosome infections; an experimental study. Journ. of Pathol. and Bact. 1908, Vol. 12, p. 166.

— ³⁾, The antisyphilitic action of arsenical compounds in relation to their constitution. Royal medico-chirurgical Society of Glasgow, 7. Oktober 1921, ref. Brit. med. Journ. 1921, II. No. 3173, p. 654.

— ⁴⁾, The antisyphilitic action and other effects of arsenical compounds in relation to their constitution. Glasgow med. Journ. 1921, Vol. 96, p. 266.

Browning C. H. und Gulbransen R., An interference phenomenon in the action of chemotherapeutic substances in experimental trypanosome infections. Journ. of Pathol. and Bact. 1922, Vol. 25, p. 395.

Browning C. H. und Mackenzie J., The Wassermann reaction in rabbits infected with the trypanosomes of Nagana, and the effect of treatment with arsenophenyl-glycin (*Ehrlich*). Journ. of. Pathol. and Bact. 1910, Vol. 15, p. 182.

— — ²⁾, Recent methods in the diagnosis and treatment of syphilis. London 1911, Constable & Co.

*Bruce D.*¹⁾, Preliminary report on the tsetse fly disease or Nagana in Zululand. 1895, Durban, Bennet und Davis, ref. Zentralbl. f. Bakt. I, 1896, Bd. 19, S. 955.

- Bruce D.*²⁾, Further report of the tsetse fly disease or Nagana in Zululand. London 1896, *Harrison and Co.*
- ³⁾, Appendix to further report on the tsetse fly disease or Nagana in Zululand. Ibid. 1903.
- Bruck C.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12, S. 517.
- ²⁾, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Ibid. 1910, Nr. 42, S. 1928.
- Bruck C. und Becher H.*, Über die einzeitig kombinierte Neosalvarsan-Novasurolbehandlung der Syphilis, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 31, S. 901.
- Bruck C. und Glück A.*, Über die Wirkung von intravenösen Infusionen mit Aurum Kalium cyanatum (*Merck*) bei äußerer Tuberkulose und Lues. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 2, S. 57.
- Brückler O.*¹⁾, Beitrag zur Kenntnis der fieberhaften Reaktionen nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Derm. Zeitschr. 1912, Bd. 19, S. 127.
- ²⁾, Kasuistischer Beitrag zu den als „anaphylaktoid“ beschriebenen Erscheinungen nach wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34, S. 1587.
- Brünauer S. R.*, Der derzeitige Stand der Anschauungen über die Wirkung des Quecksilbers bei der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, Bd. 9, S. 433.
- Bruhns C. und Dittrich H.*, Zur Frage der intralumbalen Syphilisbehandlung: Inwieweit tritt bei intravenöser Salvarsaneinspritzung Arsen in den Liquor und das Gehirn über? Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 33, S. 1082.
- Brumpt E. und Wurtz*, Note sur le traitement de la maladie du sommeil expérimentale par l'acide arsénieux et le trypanroth. C. r. Soc. de Biol. 1905, T. 59, p. 61.
- Bülow und Schmitz*, Über die Einwirkung von Hg Cl₂ auf Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38, S. 1099.
- Bürgi E.*¹⁾, Die Wirkung der Narcotikakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 und 2, S. 20 und 62.
- ²⁾, Über wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klinik 1912, Nr. 50, S. 2037 und Nr. 51, S. 2073.
- Bürgi und Abelin*, Experimente über die Wirkungsweise von Quecksilberpräparaten auf Spirochätenerkrankungen. Schweiz. Korresp.-Bl. 1912, Bd. 42, Nr. 21, S. 798.
- Bumann H.*, Beitrag zur Behandlung der Hundepiroplasmose mittels Trypanblau. Zeitschr. f. Hyg. 1910, Bd. 67, S. 201.
- Bunsen R.*, Untersuchungen über die Kakodylreihe. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, Bd. 27. Leipzig 1891, *Engelmann*.
- Burkhard H.*, Fall von Aktinomykose der Haut (mit lokaler Reaktion nach Salvarsaninjektion). Arch. f. Dermat. 1915, Bd. 121, S. 697.
- Burnascheff A.*, Beiträge zur Kenntnis des Salvarsanschicksals im Organismus. Inaug.-Diss. Mil.-med. Akad. St. Petersburg 1912.
- Burnham E. A.*, Syphilis of the lung. Boston med. and surg. Journ. 1914, Vol. 171, p. 411.
- Burton-Fanning F. W.*, Five cases of rat-bit fever: two cases treated successfully by novarsenobillon. Brit. med. Journ. 1921, I, Nr. 3155, p. 886.
- Burzi G.*, L'azione del salvarsan sull'apparato cardiovascolare. Riforma medica 1912, Vol. 28, p. 283.

- Busacca A.*¹⁾, Ricerche sperimentali sulla „crisi nitritoide“ da arsenobenzoli. Nota I. Stato attuale della questione. Prove anafilattiche. Arch. di Farm. sperim. e sc. aff. 1923, Vol. 36, p. 37.
- ²⁾, Dto. Nota II. Le prove „in vitro“: Ricerche con il neosalvarsan e con alcuni sali solubili di sodio. Ibid. 1923, Vol. 36, p. 106, 121 und 129.
 - ³⁾, Dto. Nota III. Le prove „in vitro“: Ricerche con il cloruro di calcio ed i sali di magnesio. Ibid. 1923, Vol. 36, p. 156.
 - ⁴⁾, Dto. Nota IV. Le prove „in vitro“: Ricerche con gli idrati di carbonio. Ibid. 1923, Vol. 36, p. 166.
 - ⁵⁾, Dto. Nota V. Le prove „in vitro“: Ricerche con l'adrenalina, l'endoipofisina e l'ergotina. Ibid. 1923, Vol. 36, p. 186.
 - ⁶⁾, Dto. Nota VI. Ricerche sugli organi staccati a muscolatura liscia. Ibid. 1923, Vol. 37, p. 58.
- Buschke A.*, Zur Frage der Arsenretension bei der Behandlung mit Salvarsan, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32, S. 1495.
- Burschke A. und Fischer W.*, Zur Frage der sogenannten Syphilisimmunität und der syphilitischen Hodeninfektion bei Affen. Berl.klin. Wochenschr. 1909, Nr. 15, S. 690.
- Buschke A. und Kroó H.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Recurrens und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 47, S. 2323.
- — ²⁾, Histologischer Nachweis von Spirochäten im Gehirnparenchym bei experimenteller Recurrens. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 50, S. 2470.
 - — ³⁾, Zur Frage der Superinfektion bei Spirochätenkrankheiten. Ibid. 1923, Nr. 13, S. 580.
- Busman G. J.*, Prevention of acute arsphenamin reaction by antianaphylaxis and atropin. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 1302.
- Cade A. und Hollande A. C.*, L'entérite à „Giardia (Lambli) intestinalis“. Arch. des malad. de l'appar. digest. 1919, T. 10, p. 193.
- Caesar V.*, Sieben Fälle von cerebralen Erkrankungen nach Salvarsanbehandlung. Derm. Zeitschr. 1913, Bd. 20, S. 569.
- Caffarena D.*, Sulla eliminazione del „606“ per il latte muliebre. La Pediatria 1912, Vol. 20, p. 295.
- Caffrey A. J.*, Sodium cacodylate in syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1911, Vol. 56, p. 641.
- Calamida F.*, Douzième observation tunisienne de Kala azar infantile, traitement par l'atoxyl. Arch. de l'inst. Past. de Tunis, 1909, T. 4, p. 174.
- Camous L.*, Les préparations actuelles d'arsénobenzène. Progr. méd. 1923, T. 51, Nr. 36, p. 454.
- Campbell R. P. und Todd J. L.*, The action of arsenophenylglycin upon Trypanosoma brucei. Montreal med. Journ. 1909, Vol. 38, p. 795.
- Campenhout E., van*, Traitement de la maladie du sommeil à la dernière période. Bull. Acad. roy. de méd. de Belgique, 4e série, 1907, T. 21, p. 36 und 93.
- Camus J.*¹⁾, Toxicité comparée pour le système nerveux des sels de mercure, de l'hectine et du „606“. C. r. Soc. de Biol. 1910, T. 69, p. 508.
- ²⁾, Toxicité du néo-salvarsan pour les centres nerveux. Ann. des Malad. vénér. 1913, T. 8, p. 1.
 - ³⁾, Méningite et intoxication saturnine. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 72, p. 861.
- Camus J. und L.*, Recherches expérimentales sur le 606. Paris médical 1910, T. 1, p. 66.
- Camus L.*¹⁾, Le 606 agit-il sur la vaccine? C. r. Soc. de Biol. 1911, T. 70, p. 158.
- ²⁾, Le 606 influence-t-il l'immunité vaccinale? C. r. Soc. de Biol. 1911, T. 70, p. 235.
 - ³⁾, Considérations sur l'emploi thérapeutique du 606 d'après son action sur la vaccine. C. r. Soc. de Biol. 1911, T. 70, p. 254.

- Capelli M.*, Studio sopra nuovi elementi attivi contro la sifilide. Giorn. ital. delle Malattie ven. e della Pelle. 1921, Vol. 62.
- Carlson*, Über das verschiedene Verhalten organischer und anorganischer Arsenverbindungen Reagenzien gegenüber sowie über ihren Nachweis und ihre Bestimmung im Harn nach Einführung in den Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1906, Bd. 49, S. 410.
- Caryophyllis G.* und *Sotiriades D.*¹⁾, Zur Kasuistik des Kala-Azar und seiner Behandlung mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 41, S. 1896.
- ²⁾, Zur Behandlung und Heilung des Kala-Azar mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 33, S. 1554.
- Castellani A.*¹⁾, Note on the treatment of experimental trypanosomiasis. Brit. med. Journ. 1908, I., p. 496.
- ²⁾, The use of Ehrlichs 606 in framboesia. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 11.
- Castelli G.*¹⁾, Über Neosalvarsan. Lokalbehandlung der generalisierten Syphilis und generalisierten Framboesie bei Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 32, S. 1487, und Nr. 35, S. 1632.
- ²⁾, Chemotherapeutische Versuche über die Wirkung des Kakodyl und Arrhenal bei experimentellen Spirillen- und Trypanosomenerkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 605.
- ³⁾, Über Neosalvarsan. Zeitschr. f. Chemother. 1913, Orig.-Bd. 1, S. 122 und 321.
- ^{3a)}, Experimentelle und chemotherapeutische Versuche bei Framboesia tropica. Ibid. 1913, Orig.-Bd. 1, S. 167.
- ⁴⁾, Dei ceppi recidivi nella infezione sperimentale da spirocheta recurrentis. Boll. dell'istituto sieroterapico Milanese, 1920, Vol. I, p. 57.
- ⁵⁾, Über die Toxizität der Arsenobenzole. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1923, Orig.-Bd. 36, S. 97.
- ⁶⁾, A proposito del controllo biologico degli arsenobenzoli. Giorn. ital. delle malatt. vener. e della pelle 1923, Vol. 64, Nr. 1.
- ⁷⁾, Controllo clinico degli arsenobenzoli. Il Pensiero medico 1923, Vol. 12, p. 663.
- Cazzani U.*, „Neojacol“, nuovo arsenobenzolo studiato e preparato in Italia. Terapia 1923, Vol. 13, Nr. 48, p. 1.
- Chatellier, Mahoux* und *Valdigué*, L'acétylarsan dans le traitement de la syphilis. Bull. Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1923, Nr. 5, p. 277.
- Cheimisse L.*¹⁾, Les accidents en série dus aux arsénobenzols. Presse méd. 1921, T. 29, Nr. 39, p. 386.
- ²⁾, Arsénobenzènes et solutions hypertoniques. Ibid. 1922, T. 30, Nr. 86, p. 933.
- Chemotherapy of trypanosomiasis. Sleeping Sickness Bureau Bull. 1909, Vol. 1, p. 1.
- Chevallier P.*¹⁾, Sur un phénomène particulier de cryptophanie. C. r. Soc. de Biol. 1923, T. 89, p. 861.
- ²⁾, Sur les intradermoréactions primaires intenses et prolongées à l'aminoarsénophénol et à d'autres substances. Ibid. p. 863.
- Chiari H.*, Über eine nach Neosalvarsaninjektionen aufgetretene „Myelitis“. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch., 16. Tagung 1913, S. 155.
- Christiansen W. G.*¹⁾, Hypophosphorus acid preparations of arsphenamine. Journ. Am. chem. Soc. 1920, Vol. 42, p. 2402.
- ²⁾, Indirect reduction of 3-amino-4-hydroxyphenyl-arsonic acid to arsphenamine. Journ. Am. chem. Soc. 1921, Vol. 43, p. 370.

- Christiansen W. G.*³⁾, The relation between the mode of synthesis and toxicity of arsphenamine and related compounds. *Journ. Am. Chem. Soc.* 1921, Vol. 43, p. 2202.
- ⁴⁾, The sulfur content of arsphenamine and its relation to the mode of synthesis and the toxicity. I, II und III. *Journ. of the Am. chem. Soc.* 1922, Vol. 44, pag 847, 854 und 2334.
- ⁵⁾, Some derivatives of arsphenamine. *Ibid.* 1923, Vol. 45, p. 2182.
- Christiansen W. G. und Norton A. J.*, Purifying sodium hydrosulfite: a modification of *Tellineks* method. *Journ. of industrial and engineering Chem.* 1922, Vol. 14, p. 1126.
- Christomanos A.*, Über den therapeutischen Wert des Salvarsans bei Kala-Azar. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 37, S. 1705.
- Churchman J. W.*, The selective bactericidal action of gentian violet. *Journ. of exp. Med.* 1912, Vol. 16, p. 221.
- Cianni A.*, Ricerche sperimentali sull'azione fisiologica dell'atoxyl. *Lo Sperimentale* 1908, Vol. 62, p. 243.
- Citron J. und Munk F.*, Das Wesen der *Wassermannschen* Reaktion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1910, Nr. 34, S. 1560.
- Ciucă M.*, L'action de quelques substances médicamenteuses sur le pouvoir alexique du sérum. *Bull. Soc. Pathol. exot.* 1914, T. 7, p. 626.
- Ciucia A.*, Action des abcès de fixation sur la trypanosomiase expérimentale du cobaye et sur son traitement par l'atoxyl. *Ann. de l'Inst. Past.* 1914, T. 28, p. 6.
- Clapier P.*¹⁾, Contribution à l'étude des résultats thérapeutiques fournis par l'atoxylisation prophylactique dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Pathol. exot.* 1921, T. 14, p. 238.
- ²⁾, Premiers essais au Gabon de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude ou 189), dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Pathol. exot.* 1922, T. 15, p. 729.
- Clausen S. W. und Jeans P. C.*, The distribution and excretion of arsenic after intravenous administration of arsphenamine in children. *Am. Journ. of Syphilis* 1922, Vol. 6, p. 556.
- Cloetta M.*, Über die Ursache der Angewöhnung an Arsenik. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 1906, Bd. 54, S. 196.
- Coca A. F.*, Hypersensitiveness. In *Tices Practice of Medicine*, p. 107. New York 1920, *W. F. Prior Comp.*
- Cockin R. P.*, Raport on the treatment of twenty two cases of Yaws by Salvarsan injections at the Yaws Hospital, St. Georges, Grenada W. J., *Journ. of trop. Med. and Hyg.* 1912, Vol. 15, p. 277.
- Cole H. N.*, A study of sodium cacodylate in the treatment of syphilis. *Journ. Am. med. Ass.* 1916, Vol. 67, p. 2012.
- Cole H. P. und Winthrop G. J.*, The status of salvarsan in Pellagra, based on the reports of twenty-one collected cases. *Journ. Am. med. Ass.* 1911, Vol. 56, p. 1794.
- Collier W. A.*, Amerikanische experimentelle Arbeiten über die Salvarsane. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 1922, Bd. 6, S. 129.
- Conor A.*, Bilharziose et 606. *Bull. Soc. Pathol. exot.* 1911, T. 4, p. 45.
- Conseil E.*, Chimiothérapie de la fièvre récurrente. *Arch. de l'Inst. Past. de Tunis*, 1913, T. 8, p. 67.
- Conseil E. und Bienassis E.*, Traitement de la fièvre récurrente par le Néosalvarsan d'*Ehrlich*. *Bull. Soc. Pathol. exot.* 1912, T. 5, p. 476.

- Contardi S. C. A. und Cazzani U.¹⁾*, Contributo allo studio degli arsenobenzoli usati in terapia. Rendiconti del istit. lombardo di sc. e lett. 1923, Vol. 56, Nr. 1—5.
- ²⁾ I glucosidi degli arsenobenzoli, Ibid. Nr. 13—15.
- Copelli M.*, Sulla azione comparata del salvarsan e del neosalvarsan nella sifilide sperimentale. Boll. d. Soc. med. di Parma, 1915, Nr. 3.
- Corbus B. C., O'Connor V. J., Lincoln M. C. und Gardner S. M.*, Spinal drainage without lumbar puncture. A new method for increasing the penetration of arsenic into the spinal fluid in the treatment of neural syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 78, p. 264.
- Cornet G.*, Über das Verhalten der Tuberkelbazillen im tierischen Organismus unter dem Einfluß entwicklungshemmender Stoffe. Zeitschr. f. Hyg. 1889, Bd. 5, S. 98.
- Cornwall L. H. und Myers C. N.*, A clinical and biochemical study of neurosyphilis. Part. I. The arsenic content of the spinal fluid after the intravenous administration of silver-arsphenamine. Am. Journ. of Syphilis 1923, Vol. 7, p. 287.
- Corridi L.¹⁾*, La reazione leucocitaria per il salvarsan, l'ectina e l'arsacetina. Arch. di Farmacol. speriment. e Sc. aff. Vol. 14, 1912, Nr. 3, p. 112,
- ²⁾, Ricerche ematologiche sul salvarsan e neosalvarsan. Arch. di Farmacol. speriment. e Sc. aff. 1913, Vol. 16, p. 452.
- Costa B. F. Bruto da*, Travaux sur la maladie du sommeil. Lisbonne 1913, Imprimerie „A Editora Limitada“.
- Courmont P. und Durand*, Action des lavements de salvarsan sur certaines formes de tuberculose. Lyon méd. 1913, T. 121, p. 97.
- Cousin M. H.*, Moyens d'apprécier la qualité de l'arsénobenzol. Dosage de l'aminooxy-phénylarsénoxyde. Bull. de la soc. franç. de dermat. et de syphiligr. 1920, T. 27, p. 215.
- Covelli E.*, Über die Diazoreaktion des Atoxyls. Chemiker-Zeitung 1908, Bd. 32, S. 1006.
- Coy G. W., Mc*, The administration of arsphenamin. Journ. of the Americ. med. Ass. 1919, Vol. 72, p. 1386.
- Craig C. B. und Chaney L. B.*, Spinal drainage following intravenous arsphenamine. Journ. of nerv. and ment. dis. Vol. 56, 1922, p. 97.
- Craig C. F. und Nichols H. J.*, Studies of syphilis. War Department, Office of the Surgeon General, Bull. Nr. 3, Washington 1913.
- Crawford E.*, Sulfarsénol in congenital syphilis. Glasgow med. Journ. 1921, Nov.
- Crawford E. und Fleming G. B.*, A note on the use of sulfarsenol in the treatment of congenital syphilis. Lancet 1921, II, p. 700.
- Crigler L. W.*, Sodium cacodylate in tertiary syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1911, Vol. 56, p. 897.
- Cristina G., Di und Caronia G.*, Über die Behandlung der inneren Leishmaniosis. Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 14, S. 396.
- Croner F. und Seligmann E.¹⁾*, Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 25, S. 995.
- ²⁾, Pharmakologische Untersuchungen mit Atoxyl. Med. Klin. 1908, Nr. 17, S. 632.
- Cronquist C.*, Zur Kasuistik der Überempfindlichkeitsreaktionen nach Salvarsan-injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36, S. 1960.
- Czubalski*, Über die physiologische Wirkung des Salvarsans. Lwowski Tygodnik Lekarski. Vol. 7, 1912, p. 549.
- Dale H. H.¹⁾*, Journ. Soc. Chem. Ind. 1920, Vol. 39, p. 211.
- ²⁾, Experimental tests on the compounds. Brit. med. Journ. 1921, II, p. 945.

- Dale H. H. und White C. E.¹⁾*, The action of arsenobenzol preparations. Brit. med. Journ. 1922, Nr. 3191, p. 312.
- — ²⁾, Report on an experimental and clinical comparison of the therapeutic properties of different preparations of 914 (neosalvarsan). Lancet 1922, Vol. 202, p. 779.
- Dalimier R.¹⁾*, Action des combinaisons arséno-aromatiques (arsénobenzol, néo-arsénobenzol) sur l'hémoglobine du sang. C. r. Acad. des Sc. 1913, T. 156, p. 629.
- ²⁾, Le luargol (ou 102 de Danysz) en thérapeutique humaine. Ann. de l'Inst. Past. 1917, T. 31, p. 492.
- ³⁾, La vaccination chimique des réactions arsenicales. C. r. Ac. des Sc. 1917, T. 164, p. 836.
- Dalimier R. und Jacquemart J.*, Étude expérimentale de l'influence exercée par les combinaisons organiques de l'arsenic sur l'oxyhémoglobine du sang. Bull. et Mém. de la Soc. de Méd., Paris 1913, Nr. 11.
- Dalimier und Lévy-Franckel*, Le 102 de Danysz dans le traitement de la syphilis maligne ou grave. C. r. Acad. des Sc. 1916, T. 162, p. 440.
- Danila P. und Stroe A.*, Sur la spirochétose du lapin. C. r. Soc. de Biol. 1923, T. 88, p. 892.
- Danysz J.¹⁾*, De l'emploi de quelques combinaisons médicamenteuses nouvelles dans le traitement des trypanosomiasés. C. r. Acad. des Sc. 1913, T. 157, p. 644.
- ²⁾ Composé de chlore, de brome et d'iode de dioxidyamidoarsénobenzol et d'argent. Ibid. 1914, T. 158, p. 199.
- ³⁾, Traitement des trypanosomiasés par des composés arsénicaux combinés avec des sels d'argent et d'antimoine (produits 88² et 102 i.). Ibid. 1914, T. 159, p. 452.
- ⁴⁾ Essais de chimiothérapie. Combinaisons des sels d'argent et des composés arsénicaux dans le traitement des trypanosomiasés expérimentales et de la syphilis chez l'homme. Ann. de l'Inst. Past. 1914, T. 28, p. 238.
- ⁵⁾, Traitement du surra par les composés arsénicaux et arsénoargentiques. Rapports entre les doses tolérées et les doses curatives. Bull. soc. pathol. exot. 1914, T. 7, p. 200.
- ⁶⁾, Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. C. r. Acad. des Sc. 1916, T. 163, p. 246.
- ⁷⁾, Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter ou de les prévenir. Ibid. 1916, T. 163, p. 535.
- ⁸⁾, Les causes de l'anaphylaxie; nature et formation des anticorps. Ibid. 1916, T. 163, p. 985.
- ⁹⁾, L'antiluargol. Ibid. 1917, T. 164, p. 746.
- ¹⁰⁾, Les propriétés physicochimiques des produits du groupe des arsénobenzènes, leur transformation dans l'organisme. Ann. de l'Inst. Past. 1917, T. 31, p. 114.
- ¹¹⁾, Transformation des arsénobenzènes et leur réaction sur l'organisme. Ibid. 1917, T. 31, p. 483.
- ¹²⁾, Luargol et Silbersalvarsan. Presse méd. 1921, T. 29, Nr. 8, p. 74.
- Darier A.*, De l'atoxyl dans la syphilis oculaire. La clinique ophthalmologique 1907, Nr. 11.
- Darier J. und Cottenot*, De l'action nocive, pour les veines et pour le sang, des injections intraveineuses hypercalcaïnes d'arsénobenzol. Bull. et Mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris, 1911, T. 31, p. 415.

- Dawes S. L.*, The therapeutic value of sodium cacodylate. Journ. Am. med. Ass. 1911, Vol. 57, p. 480.
- Delbanco L.*, Zum Silbersalvarsan und zur Biologie der Menschen- und Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 6, S. 150.
- Dénigès und Labat¹⁾*, Réactions et dosage du salvarsan. Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux, 1911, Nr. 3.
- ²⁾, Réactions et dosage du néosalvarsan (914). Ibid. 1912, Nr. 11.
- Desaux, Beauxis-Lagrave, Boutelier und Barbier*, Importance des troubles hépatiques dans la pathogénie des érythèmes arsénobenzéniques. Presse méd. 1922, T. 30, p. 668.
- Descazeaux J.*, Des injections de novarsénobenzol chez le cheval. Revue gén. méd. vét. 1921, p. 185.
- Dévè F. und Payenneville J.*, Greffe hydatique et néo-salvarsan. C. r. Soc. de Biol. 1914, T. 76, p. 648.
- Didry J.*, Recherches expérimentales sur la toxicité des sels solubles de bismuth. Thèse, Paris 1922.
- Dind*, A propos du six cent six. Rev. méd. de la Suisse romande 1911, T. 31, Nr. 1.
- Dinnick O. T.*, The treatment of syphilis. Lancet 1919, Vol. 196, p. 1055.
- Dobrovits M.*, Über die Heilwirkung von Ehrlichs „606“ durch die Mutter auf den Säugling. Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 38, S. 2209.
- Dobell C.*, Some recent work on mutation in microorganismus. Journ. of Genetics. 1912, Vol. 2, p. 201.
- Doerr R.¹⁾*, Allergie und Anaphylaxie. In Handb. der pathog. Mikroorg., herausgegeben von W. Kolle und A. v. Wassermann, 2. Aufl., Bd. 2, S. 947, Jena 1913, G. Fischer.
- ²⁾, Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. In Ergebnisse der Immunitätsforschung usw., herausgegeben von W. Weichardt, Bd. 1, S. 257, Berlin 1914, J. Springer.
- ³⁾, Die Anaphylaxieforschung im Zeitraum von 1914 bis 1921. In Ergebnisse der Hygiene etc., herausgegeben von W. Weichardt, Bd. 5, S. 71, Berlin 1922, J. Springer.
- Dohi Sh.¹⁾*, Über den Einfluß von Heilmitteln der Syphilis (Quecksilber, Jod und Arsen) auf die Immunsustanzen des Organismus (Hämolsine, Agglutinine und Präcipitine). Zeitschr. f. exp. Path. und Therapie 1909, Bd. 6, S. 171.
- ²⁾, Experimentelle Studien über das Wesen der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion bei Syphilis. Arb. kaiserl. Ges.-Amt, 1911, Bd. 37, S. 514.
- Doinikow B.*, Über das Verhalten des Nervensystems gesunder Kaninchen zu hohen Salvarsandosens. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15, S. 796.
- Donagh J. E. R., Mc*, Salvarsan in syphilis and allied diseases. London 1912, H. Frowde, Hodder und Stoughton.
- Donald S. Mc*, Acute yellow atrophy in syphilis. Brit. med. Journ. 1918, I, Nr. 2977, p. 76.
- Dorn P.*, Zum Blutbild bei Lues nach Salvarsaninjektion. Arch. f. Derm. 1912, Bd. 111, S. 263.
- Dreyfus G. L.¹⁾* Nebenwirkungen des Silbersalvarsans. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, S. 1293, und Nr. 48, S. 1326.
- ²⁾, Steriles, dauernd haltbares „Ampullenwasser“ für intravenöse Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 95.
- Dschunkowsky*, Heilversuche mit Ehrlich-Hata 606 bei der Gänsespirillose, der Piroplasmose der Rinder und der Rinderpest. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1911, Nr. 1, S. 2.

- Dschunkowsky und Luhs*, Untersuchungen über die Gänsespirillose. 9. intern. tierärztl. Kongreß im Haag: ref. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1910. Nr. 44. S. 847.
- Dub L.¹⁾*, Einzeitige intravenöse Jod-Salvarsanbehandlung der Lues. Med. Klin. 1921, Nr. 18, S. 525.
- ²⁾, Methode zur Beobachtung von Giftwirkungen auf Körperspirochäten. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 22, S. 618.
- Dubois F.*, Essais sur le traitement du chancre simple par les applications locales d'arsénobenzol. Thèse, Paris 1912.
- Dubois P.*, Einige Versuche über die Wirkung der Antimonsalze auf die Kaninchensyphilis. Zeitschr. f. Chemotherapie 1913. Orig.-Bd. 1. S. 203.
- Duhet R.¹⁾*, Le Hata ou préparation „606“ de Ehrlich — dioxydiamidoarsénobenzol — dans le traitement de la syphilis, avec une note complémentaire. Ann. de la Polyclinique centrale de Bruxelles, 1910, T. 10, p. 141.
- ²⁾, Unerwartete Resultate bei einem hereditär-syphilitischen Säugling nach Behandlung der Mutter mit „606“. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35, S. 1825.
- ³⁾, Methode des infusions intraveineuses acides à grande dilution dans le traitement de la syphilis par le salvarsan. Ann. de la Polyclinique centrale de Bruxelles, 1911, T. 11, p. 135.
- ⁴⁾, Pathogénie de la fièvre après les injections intraveineuses de salvarsan. Ann. de la polyclinique centrale de Bruxelles, 1911, T. 11.
- ⁵⁾, Accidents attribués au néosalvarsan. Revue belge d'Urologie et de Dermato-Syphiligr. Febr. 1913.
- ⁶⁾, Considérations générales sur le traitement actuel de la syphilis par les arsenobenzols. Rev. belge d'urolog. et de dermato-syphiligr. 1921, T. 4, p. 13.
- ^{6a)}, Le néosilbersalvarsan natrium. Rev. belge d'urolog. et de dermato-syphiligr. 1921, T. 4, p. 88.
- ⁷⁾, A propos d'un article des docteurs *Lespinne, Lefèvre et Poirier* sur les médications antisypilitiques pouvant être employées dans la lutte antivenérienne. Revue belge d'urolog. et de dermato-syphiligr. 1922, T. 5, p. 9.
- ⁸⁾, Pratique antichoc des arsénobenzènes en solution glycosée concentrée. Scalpel 1922, T. 75, p. 936.
- ⁹⁾, Médication antichoc par le sérum glycosé concentré. Presse méd. 1922, T. 30, Nr. 6, p. 61.
- Duke H. L.*, Some experiments with arsenophenylglycin and trypanosoma gambiense in *Glossina palpalis*. Proc. Roy. Soc. Series B. Vol. 86, 1912, Nr. 584, p. 19.
- Dupont*, Action de l'arséniate de soude sur l'évolution de la souma chez le chevreau. Revue Méd. et Hyg. col. 1912, T. 9, p. 25.
- Dupont V.*, Traitement de la syphilis et de la maladie du sommeil par deux dérivés arsénicaux nouveaux: le „galyl“ et le „ludyl“. Publication de la colonie du Sénégal, 1914.
- Duret*, Nouveau mode de stérilisation des ampoules d'atoxyl. Bull. génér. de Thérapeutique 1907, T. 154, p. 641.
- Eitel O.*, Über die Ergebnisse mit einzeitig kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung nach *Linser*. Dermatol. Wochenschr. 1923, Bd. 76, S. 109, 133 u. 158.
- Eberhard Joh. Peter*, Onomatologia medica. Ulm, Frankfurt und Leipzig. 1772. Aug. Leberecht Stettin.
- Ebersson F.¹⁾*, Immunity studies in experimental syphilis. Arch. of dermatol. and syphil. 1921, Vol. 3, p. 775. und 1921, Vol. 4, p. 490.

- Ebersson F.*²⁾, Dissemination of spirochaeta pallida in experimental syphilis. Arch. of dermatol. and syphil. 1921, Vol. 3, p. 111.
- Ebersson F. und Engman M. F.*, An experimental study of the latent syphilitic as a carrier. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 160.
- Eckard B.*, Über therapeutische Versuche gegen die Trypanosomiasis des Menschen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. 13, p. 593.
- Ehlers*, Eparsenol und Wismuthpräparate. Neue Experimente auf dem Gebiet der Syphilisbehandlung in Paris. Ugeskrift f. Laeger 1922, Bd. 84, p. 4.
- Ehrhardt*, Zur theoretischen Auffassung der *Herxheimerschen* Reaktion. Arch. f. Derm. 1921, Orig.-Bd. 135, S. 146.
- Ehrlich P.*¹⁾, Studien in der Cocainreihe. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 32, S. 717.
- ²⁾, Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893, *Thieme*.
 - ³⁾, Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9 bis 12, S. 233, 280, 310 und 341.
 - ⁴⁾, Über Behandlung der Trypanosomenkrankheiten. Therapie d. Gegenw. 1907, Bd. 48, Nr. 3, S. 128.
 - ⁵⁾, Experimental Researches on specific therapeutics. (The Harben lectures for 1907 of the Royal Institute of Public Health.) London 1908, *H. K. Lewis*.
 - ⁶⁾, Über moderne Chemotherapie. Vortrag, geh. a. d. 10. Tagung d. Deutschen Derm. Ges. Frankfurt a. M. 8. Juni 1908, in *P. Ehrlich*, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, Leipzig 1909, S. 165.
 - ^{6a)}, Über Partialfunktionen der Zelle. Nobelvortrag (11. XII. 1908) in Stockholm. Stockholm 1909, Imprimerie Royale P. A. Norstedt et fils. Siehe auch Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 217.
 - ⁷⁾ Chemotherapie von Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1909, 6. Jahrg., H. 23, S. 721.
 - ⁸⁾, Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1909, Jahrg. 42, S. 17.
 - ⁹⁾, Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. 13, Beih. 6, S. 91.
 - ¹⁰⁾, Die Grundlagen der experimentellen Chemotherapie. Zeitschr. f. angew. Chem. 1910, Bd. 23, S. 2.
 - ¹¹⁾, Allgemeines über Chemotherapie. Verhandl. d. 27. Deutschen Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910, S. 226.
 - ¹²⁾, Bietet die intravenöse Injektion von „606“ besondere Gefahren? Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35, S. 1826.
 - ¹³⁾, Die Behandlung der Syphilis mit dem *Ehrlichschen* Präparat „606“. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 41, S. 1893.
 - ¹⁴⁾, Über die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Klin. ther. Wochenschr. 1910, Nr. 42.
 - ¹⁵⁾ Diskussionsbemerkungen. 4. Intern. Kongreß f. Irrenpflege, Berlin 1910.
 - ^{15a)}, Die Chemotherapie, ihre Grundlage und praktische Bedeutung. Handb. d. Serumtherapie, herausgeb. v. *A. Wolff-Eisner*, München 1910, *Lehmann*.
 - ¹⁶⁾, Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 1, S. 1.
 - ^{16a)}, Pro und contra Salvarsan. Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 1, S. 18.
 - ¹⁷⁾, La toxicité du salvarsan. Bull. génér. de thérap. 1911, T. 162, p. 692.
 - ¹⁸⁾, Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie. Leipzig 1911, *Klinkhardt*.

- Ehrlich P.*^{18a)} Aus Theorie und Praxis der Salvarsantherapie. Therapeutischeskoje Obosrienie (Odessa) 1911, Nr. 18.
- ¹⁹⁾, Über Salvarsantherapie. Verh. d. 83. Naturforscher-Vers. Karlsruhe 1911, Bd. 1, Leipzig 1911, *Pries*, S. 1, und Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 47, S. 2481.
 - ²⁰⁾, Über Chemotherapie. Zentralbl. f. Bakt. I, Ref. 1911, Bd. 50, Beiheft, S. 94.
 - ²¹⁾, Die Chemotherapie der Spirillosen. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1911, Ref. Bd. 3, S. 1123.
 - ²²⁾, Zu den vorstehenden Bemerkungen von *Paul Uhlenhuth*. Schlußwort. Zeitschrift f. Immunitätsf. 1911, Ref. Bd. 3, S. 1143.
 - ²³⁾, Abhandlungen über Salvarsan. Bd. 1 bis 4. München 1911 bis 1914, *Lehmann*.
 - ^{23a)}, Über Laboratoriumsversuche und klinische Erprobung von Heilstoffen. Chemiker-Zeitung 1912, Bd. 36, S. 637.
 - ²⁴⁾, Über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie mit besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen und deren Vermeidung. Zeitschr. f. Chemotherapie 1913, Orig.-Bd. 1, S. 1.
 - ²⁵⁾, Demonstration eines Präparates mit Spirochäten im Gehirn eines Falles von Paralysis progressiva. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 8, S. 443.
 - ²⁶⁾, Biologische Betrachtungen über das Wesen der Paralyse. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med. 1913, Bd. 71, S. 830.
 - ²⁷⁾, Deaths after salvarsan. Brit. med. Journ. 1914, I., 9. Mai.
 - ²⁸⁾, Chemotherapie. Verh. d. 17. int. med. Kongresses 1913, London. Allgemeiner Teil, S. 93, London 1914, *Frowde, Hodder und Stoughton*.
 - ²⁹⁾, Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und verwandten Stoffen. Verh. d. 17. int. med. Kongresses, London 1913. Section XIII, p. 221, London 1914, *Frowde, Hodder und Stoughton*.
 - ³⁰⁾, Die experimentelle Chemotherapie. In *E. Friedberger* und *R. Pfeiffer*, Lehrbuch d. Mikrobiologie, 1. Bd., S. 211, Jena 1919, *G. Fischer*.
- Ehrlich P.* und *Bertheim A.*¹⁾, Über p-aminophenylarsinsäure. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1907, Bd. 40, S. 3292.
- — ²⁾, Zur Chemie des Atoxyls. Pharm.-Zeitung 1907, Nr. 35.
 - — ³⁾, Zur Geschichte der Atoxylformel. Med. Klin. 1907, Nr. 43, S. 1298.
 - — ⁴⁾, Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 917, und 1911, Bd. 44, S. 1260.
 - — ⁵⁾, Über das salzsaure 3:3'-diamino-4,4'-dioxarsenobenzol und seine nächsten Verwandten. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1912, Bd. 45, S. 756.
- Ehrlich P.* und *Mc Donagh J. E. R.*, „606“ in Theory and Practice. London 1911, *H. Frowde, Hodder und Stoughton*.
- Ehrlich P.* und *Gonder R.*¹⁾, Chemotherapie. Handb. d. path. Mikroorganismen, herausgegeben v. *W. Kolle* und *A. v. Wassermann*. 2. Aufl., Jena 1913, Bd. 3, S. 337.
- — ²⁾, Experimentelle Chemotherapie, in *Prowazek's* Handb. d. path. Protozoen, 1914, Bd. 1, S. 752.
- Ehrlich P.* und *Hata S.*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910, *Springer*; siehe auch: *Ehrlich P.* und *Hata S.*, La chimiothérapie des spirilloses, Paris 1911, *Maloine*; *Ehrlich P.* und *Hata S.*, La quimioterapia experimental de las espirilosis, Madrid 1911, *S. C. Fernandez*; *Ehrlich P.* und *Hata S.*, La chemioterapia sperimentale delle spirillosi, Torino 1911, Soc. tipografico-editrice nazionale; *Ehrlich P.* und *Hata S.*, The experimental chemotherapy of spirilloses, London 1911, *Rebman*; *Ehrlich P.* und *Hata S.*, Chemoterapia experimentală a spiriloselor, Bukarest 1910, Librăria *Leon Alcalay*.

- Ehrlich P. und Karrer P., Arseno-Metallverbindungen. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1915, Bd. 48, S. 1634.
- Ehrlich P., Roehl W. und Gulbransen R., Über serumfeste Trypanosomenstämme. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909, Orig.-Bd. 3, S. 296.
- Ehrlich P. und Shiga K., Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 13, S. 329, und Nr. 14, S. 362.
- Eicke H., Über Nierensperre im Verlauf der kombinierten Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 15, S. 412.
- Eisenberg P., Untersuchungen über halbspezifische Desinfektionsvorgänge I u. II. Zentralbl. f. Bakt. I. 1913, Orig.-Bd. 71, S. 420 und 1919, Orig.-Bd. 82, S. 69.
- Eitner E., Blasenstörungen und andere schwere Nebenerscheinungen nach einer Injektion von Ehrlich 606. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 45, S. 2345.
- Elliot J. A. und Todd L. C., Effects of arsphenamin on renal function in syphilitic patients. Arch. of Dermatol. and Syphilol. 1920, Vol. 2, p. 699.
- Ellis A. W. M. und Swift H. F., The effect of intraspinal injections of salvarsan and neosalvarsan in monkeys. Journ. of exp. med. 1913, Vol. 18, p. 428.
- Emanuel G.¹⁾, Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion des normalen Kaninchens durch Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 52, S. 2335.
- ²⁾, Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion des normalen Kaninchens durch Quecksilber und Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 197.
- Emery E.¹⁾, Les injections intraveineuses de „606“; technique opératoire, indications et résultats. Le Mond médical 1911, Nr. 415 und 416.
- ²⁾, De l'eau distillée pure et sans sel dans la préparation du salvarsan. Bull. de la Soc. de Derm. et de Syphiligraphie, 1912, T. 23, p. 199.
- ³⁾, Du rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillée. Bull. de la Soc. de Derm. et de Syphiligr. 1912, T. 23, p. 269.
- ⁴⁾, Des impuretés de l'eau distillée dans les injections de salvarsan et des moyens de les éviter par l'emploi des appareils appropriés. Ebenda, 1912, T. 23, p. 457.
- Emery E. und Bourdier F., Resultats actuels de la salvarsanothérapie. Paris 1912, O. Doin et fils.
- Emery und Morin A., Traitement de la syphilis par les injections souscutanées d'arsénobenzènes. Bull. médical 1920, 16. Juni.
- Emery und Pepin C., Note sur la pharmacologie du „606“. Ann. des malad. vénér. 1910, T. 5, p. 727.
- Engleson H.¹⁾, Über die Bestimmung kleinster Arsenmengen in Harn, Blut und anderen Körperflüssigkeiten nebst der Arsenbilanz bei Silbersalvarsanbehandlung. Zeitschr. f. phys. Chem. 1920, Bd. 111, S. 201.
- ²⁾ Über neuere Salvarsanpräparate und deren Bedeutung für die Behandlung der Syphilis. Acta dermato-vener. 1921, Bd. 2, S. 127.
- Epstein E. und Pfibram E., Wirkung des Sublimats auf die komplexe Hämolyse durch Immenserum und die Wassermannsche Reaktion. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1910, Bd. 7, S. 549.
- Escallon J., Sur l'élimination du 606 dans les urines. Lyon Méd. 1912, T. 44, p. 377.
- Eschbach H., Note sur la toxicité de certains échantillons de novarsénobenzol. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris 1921, T. 37, p. 567.
- Ewins A. J., The estimation of arsenic in organic compounds. Journ. chem. Soc. 1916, Vol. 109, p. 1355.
- Eyre J. W. H. und Marshall C. H., A case of trypanosomiasis treated by intrathecal serum. Brit. med. Journ. 1921, II., p. 284.

- Fabry J. und Selig J., Über die Behandlung der Syphilis mit Kuydersalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 5, S. 147.
- Fanti G., Zur Frage der Giftfestigkeit der Spirochäten. Derm. Wochenschr. 1920, Bd. 70, S. 81.
- Fargher R. G., The rôle of antimony in the tropical medicine. Journ. of the Soc. of chem. Ind. 1920, Vol. 39, p. 333.
- Fargher R. G. und Gray W. H., The chemotherapy of antimony. Comparison of the antimonyl tartrates with the organic compounds of antimony. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1921, Vol. 18, p. 341.
- Fargher R. G. und Pyman F. L., The composition of salvarsan. Journ. of the Chem. Soc. 1920, Vol. 117, p. 370.
- Fasiani, Fall von Sodoku. Minerva med. 1922, Nr. 13, S. 3.
- Fehr, Sehnervenerkrankung durch Atoxyl. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 49.
- Fellé H. P., Untersuchungen über den Einfluß von Salvarsan auf den Ablauf serologischer Reaktionen. Arch. f. Derm. 1921, Orig.-Bd. 134, S. 268.
- ²⁾, Refraktäre Syphilis und Antihistina. Ebenda 1922, Orig.-Bd. 140, S. 372.
- Fellner T., Stoffwechseluntersuchungen bei mit Nagana-Trypanosomen infizierten Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909, Orig.-Bd. 3, S. 474.
- Fenard und Wylinghe, Recherches cliniques, expérimentales et histologiques sur les purpura postarsénobenzoliques. Bruxelles Medical 1922, 1. Oct.
- Ferrarius L., Étude expérimentale sull'azione farmacologica del salvarsan. Bollettino med. 1911, Vol. 27, p. 1065, 1101 und 1126.
- Fildes P. und Parrell J. G., An investigation into the ultimate results of the treatment of syphilis with arsenical compounds. Med. Res. Comm. Special Report Ser. Nr. 41. London 1919, p. 3.
- Finger E. und Landshamer K., Untersuchungen über Syphilis an Affen. I und II. Mon. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissenschaften, Wien, mathem.-naturwiss. Klasse. 1905, Bd. 114, Abt. III, S. 497, und 1906, Bd. 115, Abt. III, S. 173.
- Fischelsohn J., Die Wassermasse des Mikro- und Makrovaskul bei experimenteller Syphilis bei den Kaninchen. Derm. Wochenschr. 1914, Bd. 58, S. 496.
- Fischer B.¹⁾, Demonstration. Anat. Verein. Frankfurt a. M. 10. September 1910. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 47, S. 2495.
- ²⁾, Über einen Todesfall durch Hämophilus haemorrhagica im Anschluß an eine Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1838.
- ³⁾, Über Todesfälle nach Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 31, S. 908, Nr. 32, S. 939 und Nr. 33, S. 976.
- Fischer Ph. und Happe J.¹⁾, Das Verhalten organischer Arsenpräparate im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 26, S. 1459.
- — ²⁾, Das Verhalten des Ethyl-Härsen Präparates im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 29, S. 1531.
- Fischer W., Über die paravacuole Wirkung des Salvarsans bei chronischer Malaria. Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 73, S. 826.
- Fischer W. und Zernack F., Weitere Beiträge zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1555.
- Fischl F., Über die Widerstandsfähigkeit lokaler Spirochätenherde gegenüber kombinierter Lichtbehandlung. Wiener klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37, S. 1456.
- Flaminio Ch. und Tarnow A.¹⁾, Action antileishmanienne des injections intraveineuses d'arsénobenzènes. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 117.

- Flandin Ch.* und *Tsanck A.*²⁾, Mécanisme de l'incoagulabilité du sang par les arsénobenzènes; action sur les globulins. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 85, p. 852.
- — ³⁾, Anaphylaxie active aux arsénobenzènes chez le cobaye. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 85, p. 993.
- — ⁴⁾, Les propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes et leur utilisation au laboratoire et en clinique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1921, Nr. 9, p. 462.
- Flandin Ch.*, *Tsanck A.* und *Roberti*¹⁾, Un nouveau procédé de transfusion du sang par utilisation de propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1921, T. 37, p. 1373.
- — — ²⁾, Prophylaxie de certains accidents de la thérapeutique par les arsénobenzènes: L'exohémophylaxie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1921, T. 37, p. 1402.
- Fleig C.*¹⁾, Sur les injections intraveineuses acides solubles et intraveineuses neutres insolubles de dioxydiaminoarsénobenzol („606“). Deuxième édition, Paris 1910, *Maloine*.
- ²⁾, Sur l'injection intraveineuse acide soluble de dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol ou „606“ de *Bertheim-Ehrlich-Hata*, en particulier dans un cas d'irido-cyclochloriodite syphilitique. Montpellier méd. 1911, T. 32, p. 229.
- ³⁾, Sur les divers procédés d'injection intraveineuse de „606“ et les modifications des solutions acides de „606“ après leur injection dans le sang. Montpellier méd. 1911, T. 32, p. 233.
- ^{3a)}, Sérums artificiels et médicamenteux d'application pratique. Bull. mensuel de l'Acad. des Sc. et Lettres de Montpellier 1911, T. 3, p. 256.
- ⁴⁾, Über die Schädlichkeit konzentrierter und verdünnter Salvarsanlösungen. Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam. Wis. en. Natk. Afd, 1912, Bd. 20. S. 813.
- ⁵⁾, Résumé des recherches sur la toxicité du salvarsan. Montpellier méd. 1912, T. 34, p. 289.
- ⁶⁾, La toxicité du Salvarsan. Paris 1914, *Maloine*.
- Flu P. C.*¹⁾, Verslag over de behandeling van 700 Gevallen van framboesia tropica en 4 gevallen van pian bois met salvarsaan. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1911, Bd. 2, S. 1671.
- ²⁾, Bericht über die Behandlung von 700 Fällen von Framboesia tropica und 4 Fällen von Pian Bois mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 45, S. 2373.
- Foley H.* und *Vialatte C.*, Traitement de la fièvre récurrente nordafricaine par le néosalvarsan et l'olarsol. Bull. Soc. Pathol. exot. 1914, T. 7, p. 569.
- Fontana A.* und *Sangiorgi G.*, Reperto di treponema pallidum nel cervello di un coniglio sifilitico. Pathologica 1913, Vol. 5, Nr. 121, p. 677.
- Fontoyot M.*, Le traitement de la dysenterie amibienne par le galyl. Bull. Soc. Pathol. exot. 1917, T. 10, p. 277.
- Fordyce J. A.*, Truth about intraspinal injections in treatment of syphilis of nervous system. A reply. Journ. Am. med. Ass. 1917, Vol. 69, p. 1482.
- Fordyce J. A.*, *Rosen J.* und *Myers C. N.*¹⁾, Quantitative studies in syphilis from a clinical and biological point of view. I. Analytical methods. Am. Journ. of the med. Sciences. 1922, Vol. 164, p. 492.
- — — ²⁾, Dto. II. Normal arsenic. Arch. of intern. Med. 1923, Vol. 31, p. 739.

- Fordyce J. A., Rosen J. und Myers C. N.*³⁾, Dto. III. Arsenical content in scales, blood and urine in arsenical and nonarsenical eruptions. *Am. Journ. of Syphilis* 1923, Vol. 7, p. 209.
- — — ⁴⁾, Dto. IV. Arsenic content in the blood at various intervals after intravenous injections of salvarsan. *Ibid.* p. 225.
- — — ⁵⁾, Dto. V. Arsenic content of the blood and spinal fluid after neosalvarsan in the *Swift-Ellis* method of treatment. *Ibid.* p. 444.
- — — ⁶⁾, Dto. VI. Arsenic content of the spinal fluid after salvarsan in the *Swift-Ellis* method of treatment. *Ibid.* p. 478.
- — — ⁷⁾, Dto. VII. Arsenic content of the spinal fluid after salvarsan and drainage. *Ibid.* p. 513.
- — — ⁸⁾, Dto. VIII. The arsenic content of the blood after intravenous injection of silver salvarsan. *Ibid.* p. 528.
- Forster*, Entsteht bei der Mischspritze nach *Linser* kolloidales Hg? *Münch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 19, S. 709.
- Forster E. und Tomaszewski E.*, Untersuchungen über die Spirochäte des Paralytikerhirnes. *Deutsche med. Wochenschr.* 1914, Nr. 14, S. 694.
- Fossel V.*, Volksmedizin und medizinischer Aberglaube in Steiermark. Graz 1885.
- Foulerton A. G. R.*¹⁾, On the pathology of poisoning by trinitrotoluene („T.N.T.“) and on the action of certain other poisons which affect the fat metabolism. *Journ. of the Roy. Army med. Corps*, 1918, Vol. 30, p. 535.
- ²⁾, On poisoning by arsenobenzol compounds used in the treatment of syphilis. *Brit. med. Journ.* 1920, I., Nr. 3104, p. 864.
- ³⁾, On acute yellow atrophy of the liver and the fatty infiltration of the liver and kidney which results from the action of certain poisons on the liver. *Journ. of pathol. and bacteriol.* 1921, Vol. 24, p. 257.
- Fourneau E.*¹⁾, Sur l'atoxyl. *Journ. de Pharm. et de Chimie* 1907, T. 25, p. 332 und 528.
- ²⁾, Sur l'emploi médical de l'atoxyl. *Bull. des Sciences pharmacol.* 1907, T. 14, p. 313.
- ³⁾, Sur l'emploi de l'acide oxyaminophénylarsinique et des acides arylarsiniques en général dans le traitement des spirilloles et des trypanosomiasés (note préliminaire). *Ann. de l'Inst. Past.* 1921, T. 35, p. 571.
- ⁴⁾, Préparation des médicaments organiques. Paris 1921, *Baillière et fils*.
- Fourneau E. und Navarro-Martin A.*, Traitement des trypanosomiasés expérimentales par les acides oxyaminophénylarsiniques. *C. r. Soc. de Biol.* 1922, T. 87, p. 1197.
- Fourneau E., Navarro-Martin A. und Tréfouel*, Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloles expérimentales. Relation entre l'action thérapeutique des acides arséniques aromatiques et leur constitution. *Ann. de l'institut Pasteur.* 1923, T. 37, p. 551.
- Fournier L., Guénot L. und Schwartz A.*, Premiers résultats du traitement de la syphilis par l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude) ou „189,„. *Ann. de l'Inst. Past.* 1922, T. 36, p. 53.
- Fournier L., Levaditi C., Navarro-Martin A. und Schwartz A.*, Action préventive et curative, dans la syphilis, du dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude). *C. r. Acad. des Sc.* 1922, T. 174, p. 1380.
- Fournier L., Levaditi C. und Schwartz A.*, Du vanadium dans la syphilis expérimentale du lapin et dans la syphilis humaine. *C. r. Soc. de Biol.* 1922, T. 87, p. 231.
- Fournier L. und Schwartz*¹⁾, Pluralité des tréponèmes de la syphilis. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* 1921, Nr. 9, p. 482.

- Fournier L. und Schwartz²⁾*, Pluralité des tréponèmes. Ann. de l'Inst. Past. 1923, T. 38, p. 183.
- Fowler Th.*, Medical reports on the effects of arsenic in the cure of agues, remittent fevers and periodic headaches. London 1786.
- Fracastoro Hieronymus*, Drei Bücher von den Kontagien, den kontagiösen Krankheiten und deren Behandlung (1546). Übersetzt von V. Fossel, Klassiker d. Med., Bd. 5, Leipzig 1910, J. A. Barth.
- Fraenkel C.*, Versuche mit Spirarsyl (Arsenophenylglycin) bei Recurrens. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 6, S. 711.
- Fraenkel C. und Grouven C.*, Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Mittel „606“. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34, S. 1771.
- Fränkel Ernst und Ulrich W.*, Untersuchung über die Verteilung von As und Hg im menschlichen Körper nach kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung. (2. Teil.) Med. Klin. 1921, Nr. 21, S. 623.
- Fränkel S.*, Die Arzneimittelsynthese. 5. Aufl. Berlin 1921, Springer.
- Fraimbault*, Essais de traitement de la piroplassose bovine marocaine par le trypan-bleu. Bull. Soc. centr. méd. vét. 1913, p. 287.
- Franck E.*, Tropenkrankheiten und Tropenhygiene in Deutschwestafrika. Med. Klin. 1911, Nr. 12, S. 476.
- Franke E.¹⁾*, Über Trypanosomentherapie. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 42, S. 2059.
- ²⁾, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Inaug.-Diss. Gießen. Jena 1905, G. Fischer.
- Frei W.¹⁾*, Zur Wirkung des Salvarsans auf die Spirochaeta pallida. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 935.
- ²⁾, Zur Wirkung des Salvarsans auf die Spirochaeta pallida. Arch. f. Derm. 1921, Bd. 134, S. 119.
- ³⁾, Quecksilberversuche bei experimenteller Kaninchensyphilis. Naturf.-Vers. Leipzig 1922, Abt. 26, Dermatol. u. Syphilidologie. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, Bd. 7, S. 162.
- ⁴⁾, Trophische Störungen beim Kaninchen nach intramuskulären Quecksilberinjektionen. Schles. dermatol. Gesellsch. 18. XI. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, Bd. 7, S. 307.
- ⁵⁾, Zur experimentellen Syphilisforschung. Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, Nr. 27, S. 1263.
- Frei und Trost*, Liquoruntersuchungen bei Kaninchen-Impfsyphilis und spontaner Kaninchenspirochätose nach Plaut-Mulzer. Schles. Derm. Ges. 8. Juli 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922, Bd. 6, S. 227.
- Frei W. und Ackeret R.*, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin Ergebnisse der Hygiene etc. Herausgegeben von W. Weichardt. 1919, Bd. 3, S. 336.
- Frenkel-Heiden und Navassart E¹⁾*, Über die Elimination des Salvarsans aus dem menschlichen Körper. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30, S. 1367.
- — ²⁾, Über das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13, S. 531.
- Freud P.*, Über Verhinderung der entzündlichen Reaktion nach intramuskulärer Neosalvarsaneinspritzung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97, S. 54.
- Freundlich H., Stern R. und Zocher H.*, Kolloidchemische Betrachtungen an Salvarsan und Neosalvarsan. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 138, S. 307.
- Friboes W.*, Beiträge zur Kenntnis der Guajakpräparate. Stuttgart 1903, Enke.

- Friedberger E.*, Über die Behandlung der experimentellen Nagana mit Mischung von Atoxyl und Thioglycolsäure. *Berliner klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 38, S. 1714.
- Friedberger* und *Jamamoto*¹⁾, Zur Desinfektion und experimentellen Therapie bei Vaccine. *Zentralbl. f. Bakt. I. Ref.*, 1909, Bd. 44, Beih. S. 81.
- — ²⁾, Über den Einfluß von Desinfektionsmitteln auf invisible Virusarten. *Zeitschr. f. Hyg.* 1913, Bd. 76, S. 97.
- Friedberger E.* und *Joachimoglu G.*, Über die Abhängigkeit der keimtötenden und entwicklungshemmenden Wirkung von der Valenz. *Biochem. Zeitschr.* 1917, Bd. 79, S. 135.
- Friedberger E.* und *Ito T.*, Die Jodüberempfindlichkeit des Meerschweinchens. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1912, Orig.-Bd. 12, S. 241.
- Friedberger E.* und *Masuda N.*, Über den Einfluß des Salvarsans auf die Intensität der Antikörperbildung beim Kaninchen. *Ther. Monatsh.* 1911, Bd. 25, Nr. 5, S. 288.
- Friedberger E.* und *Sachs F.*, Über die Einwirkung von Arsenpräparaten auf den Verlauf der Lyssainfektion (Virus fixe) beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1908, Orig.-Bd. 1, S. 161.
- Friedmann M.* und *Schwarzwald R. Th.*, Über das Schicksal der Formaldehydkomponente nach intravenöser Neosalvarsaninjektion. *Wiener med. Wochenschr.* 1921, Nr. 39/40, S. 1678.
- Fröhner*, Die Behandlung der Beschälseuche mit Arsenophenylglycin. *Berliner tierärztl. Wochenschr.* 1910, Nr. 23, S. 461.
- Frouin A.* und *Guillaume M.*, Action des sels de rhodium, de bismuth, de terres rares, et de niobium dans le traitement du nagana chez la souris. *C. r. Soc. de Biol.* 1921 T. 85, p. 446.
- Frühwald R.*¹⁾, Über medikamentöse Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Wochenschr.* 1911, Nr. 40, S. 2109.
- ²⁾, Zur Frage der Infektiosität des Blutes Syphilitischer. *Wiener klin. Wochenschr.* 1912, Nr. 16, S. 584.
- ³⁾, Über die Infektiosität des Blutes im latenten Stadium der erworbenen Syphilis. *Derm. Wochenschr.* 1914, Bd. 59, S. 1319.
- ⁴⁾, Über Infektiosität des Blutes bei latenter (erworbener) Syphilis mit negativer Wassermannscher Reaktion. *Derm. Wochenschr.* 1915, Bd. 60, S. 513.
- ⁵⁾, Kaninchen mit sekundärer Syphilis. 3. Tagung Mitteld. Dermatologen, Halle a. S. 22. Jänner 1922, *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr.* 1922, Bd. 5, S. 434.
- Frühwald R.* und *Zaloziecki A.*, Über die Infektiosität des Liquor cerebrospinalis bei Syphilis. *Berliner klin. Wochenschr.* 1916, Nr. 1, S. 9.
- Fülleborn F.* und *Werner*, Über Salvarsanwirkung bei Bilharziose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912, Nr. 8, S. 351.
- Fuhs H.* und *Weltmann O.*, Über Ikterus bei Lues. *Arch. f. Derm.* 1922, Bd. 140, S. 247.
- Fulda F.*, Zittmannin, ein Unterstützungsmittel bei Salvarsan- und Hg-Kuren. *Therapie d. Gegenw.* 1921, Bd. 23, Nr. 6, S. 238.
- Fusco G.*¹⁾, L'azione di alcuni veleni del sangue nelle tripanosomiasi. *Riforma Medica* 1909, Vol. 25, Nr. 24.
- ²⁾, Trypanosomi ed arsenico. *R. Accad. Chirurg. Napoli. Sitzung vom 26. Juni 1910.* *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1910, Ref. S. 1217.
- Futaki K.*, *Takaki J.*, *Taniguchi T.* und *Osumi S.*, Spirochaeta morsus muris. n. sp., the cause of rat-bite fever. *Journ. of exp. Med.* 1916, Vol. 23, p. 249, und 1917, Vol. 25, p. 33.

- Gabriel C.*, Contribution à l'étude thérapeutique de l'anilarsinate monosodique (atoxyl). Thèse, 1909, Montpellier.
- Gaebel G. O.*, Das Salvarsan beim gerichtlichen Arsennachweis. Arch. d. Pharm. 1911, Bd. 249, S. 49.
- Galonnier P.*, Etude comparée de l'élimination urinaire de l'arsenic pendant l'administration intramusculaire du sulfarsénol. Ann. de Dermatol. et de syphiligr. 1920, Vol. 1, p. 381.
- Garcin E. A.*, Etude critique des applications de l'arséno-benzol „606“. Paris 1911, Jouve et Cie.
- Gardner J. A.*, Diarsenol versus Salvarsan. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 66, p. 1303.
- Garriga M.*, Contribución al estudio del Eparseno (preparación 132 de Pomaret con aminoarsenofenol) y de su empleo terapéutico por vía intramuscular en la sífilis. Progr. de la clínica 1922, Vol. 24, p. 44.
- Garrison F. H.*, Ehrlichs specific therapeutics in relation to scientific method. Popular Science Monthly 1911, p. 209.
- Gastaldi G.*, Modificazioni ematologiche ed urobilinuria dopo le iniezioni di salvarsan. Folia clinica, chimica et microscopica 1911, Vol. 3, Nr. 11.
- Gauducheau A.*, Quatre expériences de prophylaxie antivénériennes. Rev. d'hyg. et pol. sanit. 1921, T. 63, p. 858.
- Gautier A.¹⁾*, Sur un traitement spécifique très puissant des fièvres paludéennes. C. r. Ac. des Sc., 1902, T. 134, p. 329.
- ²⁾, Remarques relatives à la démonstration des propriétés thérapeutiques du méthylarsinate de soude. Ibid. 1902, T. 134, p. 685.
- ³⁾, La médication arrhénique dans la peste, le nagana, le mal de cadéra, la fièvre du Texas, la Malaria. Bull. de l'acad. de Méd. 1902, 3. Série, T. 48, p. 550.
- ^{3a)}, Sur l'existence normale de l'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes. C. r. Acad. des Sc. 1899, T. 129, p. 929.
- ⁴⁾, Sur l'emploi des arsenicaux organiques dans la syphilis. Bull. génér. de therap. 1910, T. 160, p. 759.
- Gaviati A. und Pavolini T.*, Sulle reazioni di riduzione nelle urine di infermi trattati con arsenobenzoli. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. 1921, Vol. 33, 1921, p. 1 und 17.
- Gemelli A.*, Principi fondamentali e principali applicazioni della chemioterapia. Florenz 1913, Libreria editrice fiorentina.
- Gennerich¹⁾*, Zur Technik und Kontraindikation der Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 52, S. 2762.
- ²⁾, Die bisherigen Erfolge der Salvarsanbehandlung im Marinelazarett Wik. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 513.
- ³⁾, Die Syphilis des Zentralnervensystems. 2. Aufl., Berlin 1922, J. Springer.
- Georgiewski*, Über Arsenobenzolwirkung bei Kranken. Charkoff. med. Journ. 1910, Bd. 10, S. 478.
- Georgiewsky K. und Nomikosoff S.*, Arsacetin bei Typhus recurrens. Med. Klin. 1909, Nr. 39, S. 1480.
- Gerber¹⁾*, Über die Wirkung des Ehrlich-Hataschen Mittels 606 auf die Mundspirochäten. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 46, S. 2144.
- ²⁾, Weitere Mitteilungen über die Spirochäten der Mundrachenhöhle und ihr Verhalten zu Ehrlich-Hatas 606 (Salvarsan). Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 51, S. 2383.

- Gerber*³⁾, Die nicht spezifischen ulcerösen Erkrankungen der Mundrachenhöhle und Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 9, S. 452.
- ⁴⁾, Die bisherigen Erfahrungen mit der Salvarsan- und Neosalvarsanbehandlung der lokalen Spirochätosen. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 634.
- Gibbings G. H.* und *Stockman S.*, The treatment of english redwater by intravenous injection of tartar emetic. Journ. of comp. Pathol. and Ther. 1917, Vol. 30.
- Gibbs C.* und *Calthrop E. S.*, The curative effect of salvarsan serum in a case of syphilis. Brit. med. Journ. 1911, I, p. 809.
- Giemsa G.*¹⁾, Beitrag zur Chemotherapie der Spirochätosen. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 1074.
- ²⁾, Über Arsalyt. Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 35, S. 968.
- ³⁾, Zur Chemotherapie einiger Arsenobenzole, insbesondere der Arsalyte. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 4, S. 94.
- ⁴⁾, Neuere Ergebnisse der Chemotherapie. Arch. d. Pharm. 1919, Bd. 257, S. 190.
- ⁵⁾, Die Chemotherapie der Syphilis durch Wismutverbindungen. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 41, S. 452.
- Giemsa G.* und *Weise W.*, Über weitere chemotherapeutische Studien mit Wismut und über ein hierbei gefundenes antiluetisch hochwirksames Bismutyltartarat. Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, Nr. 27, S. 1258.
- Giorgis M.*, Sul valore della reazione di *Wassermann* nella sifilide del coniglio. Pathologica 1915, Vol. 7, Nr. 153, p. 132.
- Girbal E.*, Crises nitritoides et accidents anaphylactiques. Paris méd. 1921, T. 11, p. 464.
- Glaser F.*, Malariatod durch Salvarsanschädigung. Med. Klin. 1921, Nr. 29, S. 867.
- Glaubermann J.*, Klinische Beobachtungen über die Einwirkung des Atoxyls auf den Verlauf des Rückfallfiebers. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 36, S. 1143.
- Glück A.*, Experimenteller Beitrag zur Frage der „Idiosynkrasien“. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 14, S. 536.
- Goedhart C.*, Nitritoide crisis na toediening van Neosalvarsan B. 39505. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1922, Bd. 66, I, Nr. 1, S. 42.
- Golay J.*, A propos de la pathogénie de l'érythrodermie arsénobenzolique. Rev. méd. de la Suisse romande 1922, T. 42, p. 34.
- Goldenberg H.*, The administration of arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 72, p. 1634.
- Goldmann E. E.*¹⁾, Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen Färbung“. Bruns Beiträge z. klin. Chir. 1909, Bd. 64, S. 192.
- ²⁾, Neue Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen“ Färbung. Ibid. 1912, Bd. 78, S. 1.
- ³⁾, Vitale Färbung und Chemotherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36, S. 1689.
- Goldschmidt E.*, Die Verbreitung des *Piroplasma canis* im Organismus infizierter und mit Arsenpräparaten behandelter Hunde. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910, Orig.-Bd. 5, S. 663.
- Gonder R.*¹⁾, Atoxylversuche bei der Piroplasmose der Hunde. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1907, Bd. 27, S. 301.
- ²⁾, Untersuchungen über arzneifeste Mikroorganismen. I. Trypanosoma Lewisi. Zentralbl. f. Bakt. 1911, I, Orig.-Bd. 61, S. 102.

- Gonder R.*³⁾, Können Spirochäten (Spirochäten) arsenfest werden? *Ibid.* 1911, Bd. 62, S. 168.
- ⁴⁾, Schädigende Einflüsse auf Salvarsan und Arsenophenylglycin. *Arch. f. Schiffshygiene u. Tropenhyg.* 1912, Bd. 16, S. 37.
- ⁵⁾, Experimentelle Studien mit Trypanosomen und Spirochäten (Spirochäten). *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1912, Orig.-Bd. 15, S. 257.
- ⁶⁾, Experimentelle Studien über *Spirocheta gallinarum* und *Spirocheta recurrentis*. *Ibid.* 1914, Bd. 21, S. 309.
- Gonin R.*¹⁾, Contribution à l'étude de la valeur spirillicide de quelques médicaments: néosalvarsan, mercure, muthanol. *Ann. des malad. vénér.* 1923, T. 18, p. 257.
- ²⁾, Réactions d'intolérance aux arsénobenzènes. Crises nitritoides. *Annales de Derm. et de Syphiligr.* 1923, 6e série T. 4, p. 87 u. 177.
- Goodall A.*, The trypanblue-treatment in piroplasmiasis of domesticated animals in South-Africa. *Parasitology* 1914, Vnl. 7, p. 62.
- Goodman H.*¹⁾, *Frambesia tropica* (Yaws). A study of the literature with personal observations, a critique of its supposed identity with syphilis and a bibliography. *Arch. of dermatol. and syphilol.* 1920, Vol. 2, p. 6.
- ²⁾, *Frambesia tropica* (Yaws). *Ann. des malad. vénér.* 1921, T. 16, p. 510.
- Goodpasture E. W.* und *Leon W. de*, The effect of treatment on the Wassermann reaction in yaws. *Philippine Journ. of Sc. Ser. B.* 1923, Vol. 22, p. 221.
- Gougerot H.*¹⁾, La syphilis expérimentale. Monographies cliniques Nr. 71. Paris 1913, Masson.
- ²⁾, La syphiligraphie et la dermatologie en 1921. *La médecine*, 1921, Jg. 3, Nr. 2, p. 85.
- Gougerot H.* und *Géray G.*, Syphilis arséno-résistante guérie par le bismuth. Virus „spécialisé“. *Paris méd.* 1913, T. 13, p. 209.
- Grabfield G. P.*, The hemolytic properties of arsphenamine and fifteen allied compounds. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* 1922, Vol. 19, p. 343.
- Gradwohl R. B. H.*, Sérum salvarsanisé administré par voie intraspinal „in vivo“. *C. r. Soc. de Biol.* 1914, T. 77, p. 395.
- Gratz F.* und *Delbanco E.*¹⁾, Studien zur Histopathologie der experimentellen Kaninzensyphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 34, S. 1910.
- ²⁾, Beiträge zum Studium der Histopathologie der experimentellen Kaninzensyphilis. *Med. Klin.* 1914, Nr. 8, S. 375.
- ³⁾, Weitere Beiträge zum Studium der Histopathologie der experimentellen Kaninzensyphilis. *Derm. Wochenschr.* 1914, Bd. 58, S. 6.
- Grahe K.*, Ohrerkrankungen in der Praxis. *Med. Klin.* 1921, Nr. 41, S. 1240.
- Graves W. W.*, Can rabbits be infected with syphilis directly from the bloods of general paresis? *Journ. Am. med. Ass.* 1913, Vol. 61, p. 1504.
- Gray A. C. H.* und *Tulloch F. M. G.*, Continuation report on sleeping sickness in Uganda. *Sleeping sickness Comm. of the Roy. Soc.* 1907, Report Nr. 8, p. 3.
- Gray W. H.*, Silver salvarsan. *Journ. of the chem. Soc.* 1923, Vol. 123/124, p. 635.
- Greco*, Le zinc dans le traitement de la syphilis. *Presse méd.* 1923, T. 31, Nr. 67, p. 727.
- Greef*, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag *Lesser*. Verein f. inn. Med., Berlin, 1. Juli 1907, *Deutsche med. Wochenschr.* 1907, Nr. 32, S. 1312.
- Greef de*, Guérison de deux cas de trypanosomiase du cheval par l'orpiment. *Ann. de méd. vét.* 1912, p. 546.
- Greig E. D. W.* und *Gray A. C. H.*, Treatment of human trypanosomiasis. Reports of the sleeping sickness comm. of the royal. Soc. 1905, Nr. 6, p. 50.

- Grenet H., Drouin H. und Caillard M.*, Etude de quelques réactions leucocytaires consécutives aux injections intraveineuses. C. r. Acad. d. Sc. 1921, T. 172, p. 553.
- Greven K.*, Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung des *Ehrlich-Hataschen* Präparates Dioxidydiamidoarsenobenzol. Münch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 40, S. 2079.
- Grignolo F.¹⁾*, Dell'influenza del „606“ sull'occhio. Pathologica, 1911, Vol. 3, Nr. 66, p. 367.
- ²⁾, Zur Frage der toxischen Wirkung des Salvarsans. Zeitschr. f. Chemotherapie 1913, Orig.-Bd. 1, S. 353.
- Grosz E. v.*, Zuschrift an die Redaktion. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 29, S. 1576.
- Grothusen*, Salvarsan bei Tropenkrankheiten nebst Bemerkungen über einige tropische Hautkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 515.
- Grouven¹⁾*, Über klinisch erkennbare Allgemeinsyphilis beim Kaninchen. 10. deutscher Dermatologenkongreß Frankfurt a. M. 1908. Berlin 1908, *Springer*, S. 212.
- ²⁾, Über bemerkenswerte Resultate der Syphilisimpfung beim Kaninchen. Med. Klin. 1908, Nr. 8, S. 267.
- ³⁾, Experimentelles zur Kaninchensyphilis. Derm. Zeitschr. 1910, Bd. 17, S. 161.
- Gruber R.*, Über den Arsennachweis im Speichel. Korresp.-Bl. f. Zahnärzte 1921, Bd. 47, H. 1.
- Grüter W.*, Arsäsenphenylglycin bei äußeren Augenerkrankungen. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 10, S. 444.
- Gsell J. L.*, Über einen durch Neosalvarsaninjektion geheilten Fall von Milzbrand. Schweiz. Korresp.-Bl. 1918, Bd. 48, Nr. 45, S. 1505.
- Gutierrez P. D.*, Yaws; its manifestations and treatment by neo-arsphenamin. Arch. of Dermatol. and Syphilol. 1922, Vol. 6, p. 265.
- Guttmann C.*, Erfahrungen über Ikterus bei Syphilitikern. Derm. Zeitschr. 1922, Bd. 37, S. 39.
- Guttmann P. und Ehrlich P.*, Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 39, S. 953.
- Guy M.*, Etude sur la Malaria bovine (Piroplasmose = Tristeza) dans l'état de São Paulo (Brésil). Inaug.-Diss., Bern 1919.
- Guy W. H.*, Reactions following the administration of arsphenamin. Report of reaction in a series of twenty-five thousand injections. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 63, p. 901.
- Hänssler E.*, Über die Wirkung von Arsensalzen auf Bakterien, besonders auf Milzbrandbazillen. Inaug.-Diss., Heidelberg 1914.
- Hagemeister W.*, Über die Züchtung pathogener Trypanosomen auf künstlichen Nährböden. Zeitschr. f. Hyg. 1914, Bd. 77, S. 227.
- Hahn B. und Kostenbader*, Beitrag zur Erklärung der Wirkungsweise des Quecksilbers bei den Spirillosen. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 47, S. 2185.
- Hahn R. und Fahr Th.*, Zur Frage der Salvarsanschädigung. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1222.
- Hajós K.¹⁾*, Die Behandlung der Oxyuriasis mit Salvarsan. Med. Klinik 1922, Bd. 18, Nr. 51, S. 1619.
- ²⁾, Il trattamento delle ossiurasi col salvarsan. Policlinico, sez. prat. 1923, Vol. 30, Nr. 11, p. 334.
- Halberstaedter L.¹⁾* Untersuchungen bei experimentellen Trypanosomenerkrankungen. Zentralbl. f. Bakt. 1905, I., Orig.-Bd. 38, S. 525.

- Halberstaedter L.*²⁾, Weitere Untersuchungen über Frambösia tropica an Affen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1907, Bd. 26, S. 48.
- ³⁾, Die *Wassermannsche* Reaktion beim Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 13, S. 594.
- ⁴⁾, Versuche mit einem spontan arsenfesten Trypanosomenstamm. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 641.
- ⁵⁾, Zur Chemotherapie der experimentellen Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 9, S. 418.
- Hall G. W.*, The presence of arsenic in the spinal fluid. Journ. Am. med. Ass. 1915, Vol. 64, p. 1384.
- Hall G. W.*, *Callender R. J.* und *Holmblad E. S.* Further observations on the presence of arsenic in the spinal fluid. Arch. of Neurol. and Psych. 1920, Vol. 3, p. 631.
- Hallenberger*, Beitrag zur Behandlung des Ulcus tropicum mit Salvarsan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 625.
- Haller P.*¹⁾, 606 bei Pocken. Nowoje w Medizinie 1910, Nr. 20.
- ²⁾, Variola vera. In *P. Ehrlich*: Abhandlungen über Salvarsan, Bd. 1, S. 358, München 1911, *Lehmann*. (Siehe *Ehrlich*²³.)
- Halliburton*, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag *Marshall*. Trans. Roy. Soc. of trop. Med. and Hyg. 1921, Vol. 15, p. 35.
- Hallopeau H.*¹⁾, Sur le traitement de la syphilis par l'anilarsinate de soude suivant le procédé de *M. Paul Salmon*. Bull. génér. de thérapeutique 1907, 23 juin.
- ²⁾, Nouvelle note sur l'emploi de l'atoxyl dans la syphilis, la tuberculose et la lèpre. Ibid. 1907, T. 154, p. 641.
- ³⁾, Sur un danger de la médication par l'atoxyl et l'obligation qu'il impose. Bull. Ac. de méd. 1907, T. 58, p. 61, und Revue scientifique 1907, p. 104.
- ⁴⁾, Sur le traitement de la syphilis par l'anilarsinate de soude. Revue scientifique 1907, Nr. 24, p. 749.
- ⁵⁾, Action atténuante, retardante et peut-être abortive sur la syphilis par des injections systématiquement localisées et répétées d'atoxyl faites au début de cette maladie. Bull. Ac. de méd. 1907, T. 2, p. 618.
- ⁶⁾, Nouvelles notes sur l'atoxyl. Bull. de la Soc. franç. de dermat. et de Syphiligr. 1907, p. 389.
- ⁷⁾, Sur l'action inhibitrice de l'atoxyl sur l'évolution de la syphilis. Ibid. 1907.
- Hallopeau H.* und *Fouquet C.*, Traité de la syphilis. Paris 1911, *Baillière et fils*.
- Hammes F.*, Zur Beurteilung des Arsacetins (*Ehrlich*) und seiner Einwirkung auf den Sehnerven. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 6, S. 267.
- Hanser R.*¹⁾, Zur Frage der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. *Virchows Arch.* 1921, Bd. 233, S. 150.
- ²⁾, Salvarsantodesfall. Verh. d. 18. Tagung d. deutsch. path. Ges. Jena 1921, S. 116, Jena 1921, *Fischer*.
- Hanzlik P. J.*, Effects of various colloids and other agents which produce anaphylactoid phenomena on surviving intestine and uterus. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920, Vol. 14, p. 463.
- Hanzlik P. J.* und *Karsner H. J.*¹⁾, Anaphylactoid phenomena from the intravenous administration of various colloids, arsenicals and other agents. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920, Vol. 14, p. 379.
- — ²⁾, A comparison of the prophylactic effects of atropin and epinephrin in anaphylactic shock and anaphylactoid phenomena from various colloids and arsenphenamine. Ibid., p. 425.

- Hanzlik P. J.* und *Karsner H. J.*³⁾, Effects of various colloids and other agents which produce anaphylactoid phenomena on bronchi of perfused lungs. *Ibid.*, p. 449.
- Harding F. B.*, Syphilitic retinal disease. *Am. journ. of ophthalmol.* 1921, Vol. 4, p. 744.
- Harms E.*, Chemotherapeutische Versuche bei der Nagana. Inaug.-Diss. Gießen 1910 (siehe auch *Arch. f. Wissensch. u. prakt. Tierheilk.* 1910, Bd. 36, S. 485).
- Harrison L. W.*¹⁾, The arsenobenzol treatment of syphilis. *Brit. med. Journ.* 1921, II, Nr. 3179, p. 944.
- ²⁾, A British medical association lecture on the modern treatment of syphilis. *Ibid.* 1922, II., Nr. 3209, p. 1.
- Hart M. C.* und *Payne W. B.*, Toxicity of neoarsphenamine. *Journ. of the Am. chem. Soc.* 1922, Vol. 44, p. 1150.
- Hartoch, Rothermundt und Schürmann*, Beziehungen zwischen toxischen und chemotherapeutischen Wirkungen der Antimonpräparate, insbesondere bei Dourine. *Zentralbl. f. Bakt. I.* 1913, Ref. Bd. 57, Beiheft, S. 174.
- Hata S.*¹⁾, Chemotherapie der Spirillosen. *Verh. d. 27. deutschen Kongresses f. inn. Med.* Wiesbaden 1910, S. 235.
- ²⁾, Salvarsantherapie der Rattenbißkrankheit in Japan. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 1, S. 16.
- Hata S.* und *Hirano N.*, Experimentelle Untersuchungen über *Dr. Suzukis* Arsaminol. *Saikin-Gaku-Zasshi* 1916, Nr. 244, p. 321.
- Hata S.* und *Shiga K.*, Experimentelle Grundlagen der Salvarsanwirkung. In *Paul Ehrlich-Festschrift*, S. 583, Jena 1914, *G. Fischer*.
- Hauer A.*, Untersuchungen über die Wirkung des Mittels 606 auf die Hühnerspirillose. *Zentralbl. f. Bakt.* 1912, I. Orig.-Bd. 62, S. 477.
- Heckenroth F.*, Sur un essai d'obtention d'une race de Nagana résistante d'emblée à l'émétique. *Ann. de l'Inst. Past.* 1910, T. 24, p. 721.
- Heckenroth F.* und *Blanchard M.*¹⁾, Le néosalvarsan dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. soc. path. exot.* 1913, T. 6, p. 591.
- — ²⁾, Etat des méninges et injections intrarachidiennes de néosalvarsan dans la trypanosomiase humaine. *Ibid.* 1914, T. 7, p. 63.
- Hedén K.*, La relation entre la stabilité de suspension du sang et le poids du corps durant le traitement antisypilitique. *Acta dermato-venereol.* 1922, Bd. 3, S. 32.
- Heffter A.*, Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.* 1901, Bd. 46, S. 230.
- Heiduschka A.* und *Biéchy Th.*, Bestimmung des Arsens im Harn nach Anwendung von Salvarsan. *Apotheker-Zeitung* 1911, Bd. 26, S. 146.
- Heim E. L.*, Erfahrungen über den Nutzen des Arsens als Fiebermittel, nebst Anweisungen zu einer zweckmäßigen Anwendungsart desselben. *Horns Arch.* 1810, Bd. 14, H. 2.
- Hellen, von der*, Über den Zeitpunkt von Rückfällen der menschlichen Trypanosomiasis nach ihrer Behandlung mit Arsenophenylglycin. *Arch. f. Schiff- u. Tropenhyg.* 1913, Bd. 17, S. 230.
- Helmanowa E.*, Einfluß der Arsenobenzolabkömmlinge auf die Blutgerinnung. *Przeglad epidemjol.* 1922, Bd. 2, S. 239.
- Henningfeld F.*, Über die Isolierung einzelner Trypanosomen. *Zentralbl. f. Bakt.* 1914, I. Orig., Bd. 73, S. 228.

- Herb F.*, Complement and syphilis with special reference to the biologic action of arsphenamine and mercury. Illinois med. Journ. 1923, Vol. 43, p. 54.
- Herbinger*, Untersuchungen über die Behandlung des Milzbrandes mit Salvarsan. Inaug.-Diss., Stuttgart 1913.
- Hering H. E.*, Experimentelle Erfahrungen über die letale Dosis der sauren Lösung von Ehrlich-Hata „606“. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 50, S. 2621.
- Herzheimer G.*¹⁾, Über akute gelbe Leberatrophie, Syphilis und Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 16, S. 369.
- ²⁾, Über die „akute gelbe Leberatrophie“. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 29, S. 1441.
- Herzheimer G. und Gerlach W.*, Über Leberatrophie und ihr Verhältnis zu Syphilis und Salvarsan. Ziegler's Beitr. z. path. Anat. 1921, Bd. 68, S. 93.
- Herzog F. und Roscher A.*, Hämatologische Untersuchungen bei experimenteller Kollargol- und Salvarsanvergiftung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, S. 224.
- Heubner W.*, Über Fieber nach intravenösen Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 46, S. 2433.
- Heuck W.*, Über Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 46, S. 2451.
- Heuck W. und Jaffé J.*, Weitere Mitteilungen über das Ehrlichsche Dioxydiamidoarsenobenzol (Salvarsan). Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 6, S. 251.
- Heuser K.*, Zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. Med. Klin. 1911, Nr. 15, S. 567.
- Hewins W. W. und Acre R. R.*, Sulfarsenol in the treatment of syphilis. With special reference to its subcutaneous administration. Urol. and cut. review 1922, Vol. 26, p. 561.
- Heymann G.*, Arsacetin bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 50, S. 2174.
- Hidaka S.*, Zur Frage der Beziehungen zwischen Syphilis- und Rekurrenzimmunität. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913, Orig.-Bd. 17, S. 443.
- Hill J. H. und Young H. H.*, Experimental studies with mercurials in experimental syphilis, with a brief note on their clinical application, especially as to flumerin. Journ. Amer. med. Ass. 1923, Vol. 80, p. 1365.
- Hirano N.*, Experimental studies on the investigation of the nature of anaphylactoid reactions caused by repeated intravenous injection of salvarsan. Kitasato Arch. of exp. Med. 1919, Vol. 3, p. 1.
- Hodges A. D. P.*¹⁾, Report on the experimental treatment of sleeping sickness with arsenophenylglycin in the Uganda protectorate. Sleeping sickness Bureau Bull. 1911, Vol. 3, Nr. 28, S. 253.
- ²⁾, Progress report on the Uganda Sleeping sickness camps from December, 1906 to November, 1910. Ibid. 1911, Vol. 3, Nr. 29, p. 306.
- Hoefler P. A.*, Läßt sich ein vermehrter Übertritt von Heilmitteln in das Nervenparenchym anregen? Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1029.
- Hoff H.*, Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen des Salvarsans in das Zentralnervensystem. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. 1923, Bd. 42, S. 201.
- Hoffmann E.*¹⁾, Mitteilungen und Demonstrationen über experimentelle Syphilis, Spirochaeta pallida und andere Spirochätenarten. Derm. Zeitschr. 1906, Bd. 13, S. 561.
- ²⁾, Diskussion zum Vortrag *Heuck*. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, Bonn, 12. Dezember 1910; Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 15, S. 716.

- Hoffmann E.*³⁾, Über eine nach innen gerichtete Schutzfunktion der Haut (Esophylaxie) nebst Bemerkungen über die Entstehung der Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 45, S. 1233.
- Hoffmann E.* und *Jaffé J.*, Weitere Erfahrungen mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 29, S. 1337.
- Hoffmann E.* und *Löhe H.*, Allgemeine disseminierte Hautsyphilide bei niederen Affen nach Impfung in den Hoden. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 41, S. 1883.
- Hoffmann E.*, *Löhe H.* und *Mulzer P.*, Syphilitischer Initialaffekt der Bauchhaut an der Einstichstelle nach Impfung in die Hoden von Affen und Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 27, S. 1183.
- Hoffmann G. L.*, Chemotherapeutische Studien über die intravenöse Verwendung von Antimontrioxyd bei experimentellen Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Hyg. 1915, Bd. 80, S. 261.
- Hoffmann W.*, Die Spirochätenkrankheiten, besonders der Tropen, im Lichte der neuesten Forschungen. Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 32, S. 757, und Nr. 33, S. 786.
- Hoke E.* und *Rühl J.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Zirkulationsorgane und der Atmung durch das Salvarsan. Verh. d. 28. deutschen Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911, S. 242.
- — ²⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kreislaufes und der Atmung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911, Bd. 9, S. 332.
- — ³⁾, Die Toxizität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen. Bemerkungen zum Aufsatz *Kochmann*. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 13, S. 707.
- Holmes J. D. E.*, Salvarsan in the treatment of surra in horses, dogs and rabbits. Memoirs of the departement of agriculture in India. Veterinary Series, 1913, Vol. 1, Nr. 2, p. 88.
- Hooper C. W.*, *Kolls A. C.* und *Wright K. D.*, Quantitative pathological studies with arsenic compounds. Bull. No. 128, Hyg. Laborat., Washington 1921, und Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1922, Vol. 18, p. 133.
- Hopkins F. G.*, On an autoxidisable constituent of the cell. Biochem. Journ. 1921, Vol. 15, p. 286.
- Hopkins F. G.* und *Dixon M.*, On glutathion II. A thermostable oxidation-reduction system. Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 54, p. 527.
- Hoppe* und *Schreiber*, Über die Behandlung der Syphilis und metasymphilitischen Erkrankungen mit dem neuen *Ehrlich-Hataschen* Arsenpräparat. Verh. d. 27. deutschen Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden, 1910, S. 243.
- Hoppe-Seyler G.*, Über Lebererkrankungen und ihre Behandlung unter dem Einfluß der Kriegsverhältnisse. Med. Klin. 1919, Nr. 44, S. 1105.
- Hort E. C.* und *Penfold W. J.*¹⁾, A critical study of experimental fever. Proc. Roy. Soc. Ser. B. 1912, Vol. 85, p. 174.
- ²⁾, The relation of salvarsan fever to other forms of injection fever. Proc. Roy. Soc. of Med. 1912, Vol 5 (Pathological section), p. 131.
- Hübener* und *Reiter*, Die Ätiologie der *Weilschen* Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. 1916, Bd. 81, S. 171.
- Hübner*, Schmierseifeneinreibungen als Mittel zur Verbesserung der Syphilisbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 157.

- Hügel G.¹⁾, Kurze Mitteilungen über chemotherapeutische Versuche mit organischen Antimonpräparaten bei Spirillose- und Trypanosomenkrankheiten. Strassburger med. Zeitung 1913, Bd. 10, Nr. 4, S. 107.
- ²⁾, Experimentelle Beiträge zur chemotherapeutischen Wirkung von organischen Antimonpräparaten bei Spirochäten- und Trypanosomenkrankungen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913, Bd. 118, S. 1.
- Hufeland C. W., Enchiridion medicum. 2. Aufl., Berlin 1836, Jonas.
- Hunt R., Some factors relating to the toxic action of arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 854.
- Hutten Ulrich, v., De Guaiaci medicina et morbo gallico liber unus 1517. In deutscher Übersetzung („Über die Heilkraft des Guajacum und die Franzosenseuche“) von H. Oppenheimer, Berlin 1902, Hirschwald.
- Jackson D. E., A special feature of the action of arsphenamine, neoarsphenamine and silver salvarsan. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1923, Vol. 21, p. 208.
- Jackson D. E. und Raap G., An experimental investigation of certain features of the pharmacological action of salvarsan. Journ. of laborat. and clin. med. 1920, Vol. 6, p. 1.
- Jackson D. E. und Smith M. J., An experimental investigation of the cause of early death from arsphenamine, and of certain other features of the pharmacological action of the substance. Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1918, Vol. 12, p. 221.
- Jacob A. und Weygandt W., Mitteilungen über experimentelle Syphilis des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 37, S. 2037.
- Jacobi W.¹⁾, Zur Frage der endolumbalen Salvarsantherapie. Ther. Halbmonatsh. 1921, Bd. 35, S. 307.
- ²⁾, Über kombinierte endovenöse Mirion-Neosalvarsanbehandlung bei progressiver Paralyse. Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 43, S. 840.
- Jacobs W. A. und Heidelberger M.¹⁾, Aromatic arsenic compounds. I. A plan of procedure for the synthesis of arsenicals for chemotherapeutic research. Journ. of the Am. Chem. Soc. 1919, Vol. 41, p. 1581.
- — ²⁾, Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Chemical series I. N-Phenylglycineamide-p-arsonic acid. Journ. of exp. Med. 1919, Vol. 30, p. 411.
- Jacobsohn F. und Sklarz E.¹⁾, Salvarsanschädigung als Störung des Ionengewichtes. Med. Klin. 1921, Nr. 44, S. 1327.
- — ²⁾, Zur Pathogenese der Salvarsanschädigungen. Med. Klin. 1922, Nr. 18, S. 567.
- Jacobsthal E., Untersuchungen über eine syphilisähnliche Spontanerkrankung des Kaninchens (Paralues cuniculi). Derm. Wochenschr. 1920, Bd. 71, S. 569.
- Jacoby M., Einführung in die experimentelle Therapie. 2. Aufl., Berlin 1919, Springer.
- Jacoby M. und Schütze A., Über den Wirkungsmechanismus von Arsenpräparaten auf Trypanosomen im tierischen Organismus. Bioch. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 193.
- Jacquet L.¹⁾, Discussionsbemerkenngen. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1910, T. 30, p. 177.
- ²⁾, Eutrophie remarquable due au salvarsan, chez un syphilo-tuberculeux. Ibid. 1911, T. 32, p. 567.
- Jacquet L. und Debat A., Essai sur l'action trophique du mercure et du salvarsan chez les syphilitiques. Ann. de dermat. et de syphiligr. 1911, T. 2, p. 449.
- Jadassohn J., Die heilenden und schädigenden Wirkungen des Salvarsans. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24, S. 1193, und Nr. 25, S. 1243.

- Jahnel F.*¹⁾, Die Lehre von der Lues nervosa. Arch. f. Derm. 1921, Bd. 135, S. 232.
- ²⁾, Die Spirochäten im Zentralnervensystem bei der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1921, Bd. 73, S. 310.
- ³⁾, Das Problem der progressiven Paralyse. Ibid. 1922, Bd. 76, S. 166.
- Jantzen W.*, Theoretische und praktische Ergebnisse mit den Flockungsreaktionen nach *Meinicke*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1921, Orig., Bd. 33, S. 156.
- Javillier*, Hectine et 606. Bull. des Sc. de Pharm. 1910.
- Jeanselmé E.*, Du traitement de la syphilis par le 606. Monographies cliniques Nr. 72, Paris 1913, *Masson*.
- Jeanselmé E.* und *Pomaret M.*¹⁾, Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organo-arsénicale injectable par voie intramusculaire. Bull. de l'acad. de méd. 1921, T. 86, p. 219.
- — ²⁾, Recherches expérimentales sur le „choc“ par les corps phénoliques (trinitrophénol, arsénos et novarsénobenzènes). Bull. de l'acad. de méd. 1921, T. 86.
- — ³⁾, Etude expérimentale des „phénomènes de choc“ produits par les arsénos et les novarsénobenzènes (recherches physico-chimiques et physiologiques). Ann. de Méd. 1921, T. 10, p. 467.
- Jeanselmé E.*, *Pomaret M.* und *Bloch M.*¹⁾, L'amino-arséno-phénol (132) dans le traitement de la syphilis par la voie intramusculaire. Presse méd. 1922, T. 30, p. 397.
- — ²⁾ Résultats thérapeutiques généraux obtenus par l'emploi de l'amino-arséno-phénol (132) en injections intramusculaires dans le traitement de la syphilis. Bull. Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1922, Nr. 4, p. 182.
- Jersild O.*, Recherches sur la diffusion de l'uramine dans le liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques. Acta dermato-venereol. 1922, Vol. 3, p. 426.
- Jesionek*, Salvarsanmilch. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22, S. 1169.
- Jessner M.*, Über salvarsanresistente Lues. Med. Klinik 1923, Nr. 25, S. 857.
- Igersheimer J.*¹⁾, Experimentelle Studien über die Wirkung des Atoxyls auf das Auge. 35. Vers. d. ophth. Ges., Heidelberg 1908, Wiesbaden 1908, S. 242.
- ²⁾, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Atoxyls auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *Schmiedeberg*-Festschr. 1908, S. 282.
- ³⁾, Über die Atoxylvergiftung mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung auf das Sehorgan. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 26, S. 1142.
- ⁴⁾, Über die Wirkung des Atoxyls auf das Auge. *Graefes* Arch. f. Ophth. 1909, Bd. 71, S. 379.
- ^{4a)}, On the effect of atoxylon on the eye. Arch. of Ophth. 1911, Vol. 40, p. 402.
- ⁵⁾, Experimentelle und klinische Untersuchungen mit dem Dioxydiamidoarsenobenzol (Salvarsan) unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung am Auge. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 51, S. 2673.
- ^{5a)}, Die Wirkung des Salvarsans (*Ehrlich*) auf das Auge. Ber. über die 37. Vers. der ophth. Ges. Heidelberg 1911.
- ⁶⁾, Zur Frage der toxischen Wirkung des Salvarsans. Zeitschr. f. Chemother. 1913, Orig., Bd. 1, S. 106.
- ^{6a)}, Über die lokale Anwendung von Neosalvarsan am Auge. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 11, S. 610.
- ⁷⁾, Syphilis und Auge. Berlin 1918, *Springer*.
- ⁸⁾, Über die experimentelle metastatisch-luetische Keratitis und die Bedeutung der Spirochäten für den syphilitischen Prozeß an der Hornhaut. *Graefes* Arch. 1922, Bd. 109, S. 265.

- Igersheimer J.* und *Itami S.*, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der experimentellen Atoxylvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 18.
- Igersheimer J.* und *Rothmann A.*, Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. 1909, Bd. 59, S. 256.
- Igersheimer J.* und *Verzár F.*, Zur Pathogenese der Methylalkohol- und Atoxylamblyopie. Arch. f. Augenheilk. 1913, Bd. 75, S. 27.
- Illert E.*, Beitrag zur Serodiagnostik der experimentellen Kaninchensyphilis. Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, Nr. 25, S. 1168.
- Inada R.*, *Ido Y.*, *Hoki R.*, *Kaneko R.* und *Ito H.*, The etiology, mode of infection, and specific therapy of *Weils* disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. Med. 1916, Vol. 23, p. 377.
- Inada R.*, *Ido Y.*, *Kaneko R.*, *Hoki R.*, *Ito H.*, *Wani H.* und *Okuda K.*, Mitteilung über die Ätiologie, Infektion, Immunität, Prophylaxis und Serumbehandlung der *Weilschen* Krankheit (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada). Kitasato Archives of exp. Med. 1917, Vol. 1, p. 53.
- Intosh J., Mc*, On the influence of the new Ehrlich preparation dioxydiamidoarsenobenzol („606“) on recurrent fever in rats. Lancet 1910, Nr. 4540, p. 713.
- Intosh J., Mc* and *Fildes P.¹⁾*, An experimental comparison between „606“, mercury, and iodide of potassium as antisypilitics. Ibid. 1911, 30. Sept.
- — ²⁾, The fixation of arsenic by the brain after intravenous injections of salvarsan. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1914, Vol. 88, p. 320.
- — ³⁾, Factors which govern the penetration of arsenic (salvarsan) and anilin dyes into the brain. Brain 1916, Vol. 39, p. 478.
- Intosh J., Mc*, *Fildes P.* und *Dearden H.¹⁾*, The causation and prevention of certain toxic symptoms following the administration of salvarsan. Lancet 1912, 9. März.
- — — ²⁾, Salt fever and the treatment of syphilis by „606“. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig., Bd. 12, S. 164.
- — — ³⁾, Reply to the remarks of *H. Freund* upon our article: salt fever and the treatment of syphilis by „606“. Ibid. 1912, Bd. 14, S. 137.
- Joachimoglu G.*, Vergleichende Untersuchungen über die Giftigkeit der arsenigen Säure und Arsensäure. Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 70, S. 144.
- Joannidès N. Z.*, Die Wirkung des Salvarsans auf die Bilharzia. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1551.
- Jörss W.*, Die Entstehungsgeschichte des Salvarsans. Pharm. Zentralhalle, 1911, Bd. 52, S. 1079.
- Jötten K. W.* und *Pasch C.*, Die Wirkung chemischer Mittel auf Gonokokken in vitro und in vivo. Zeitschr. f. Hyg. 1922, Bd. 98, S. 161.
- Jones H. L.*, The treatment of trypanosomiasis in cattle caused by the trypanosoma pecorum. Journ. of comp. Path. and Ther., 1915, Vol. 28.
- Joseph D. R.¹⁾*, A few observations on the action of salvarsan on the irritability of nerve and muscle. Journ. exp. Med. 1911, Vol. 13, p. 634.
- ²⁾, On the formation of precipitates after the intravenous injection of salvarsan. Ibid. 1911, Vol. 14, p. 83.
- ³⁾, The formation of precipitates in the blood in vitro by acid salvarsan solutions. Ibid. 1911, Vol. 14, p. 179.
- Jowett H. A. D.* und *Pyman F. L.*, Relation between chemical constitution and physiological action, more particularly as exemplified by the arylarsonic acids, the alkamine esters, and the tropeins. Seventh internat. Congress of applied chem. London 1909, Section IVa, 1, p. 335.

- Jowett W.*, Biliary fever or malignant jaundice of the dog (canine Piroplasmosis). The drug treatment. *Agricult. Journ. Cape of Good Hope* 1909, Vol. 35, p. 429.
- Irokawa K.*, Excretion of arsenic in urine after subcutaneous or intramuscular injection of salvarsan. *Sei-J-Kwai Zasshi* 1914, Vol. 33, p. 59.
- Isabolinsky M.*, Salvarsan bei Milzbrand und Wut. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1913, Orig., Bd. 17, S. 353.
- Ishimori K.*, Über den Einfluß von Säure und Alkali auf die Toxizität und die therapeutische Wirksamkeit verschiedener chemotherapeutischer Substanzen. *Zeitschr. f. Hyg.* 1924, Bd. 102, S. 323.
- Ishiwara K., Ohtawara T. und Tamura K.*, Experimental rat-bite fever. *Journ. of exp. Med.* 1917, Vol. 25, p. 45.
- Juliusberg F.*, Erkrankung der blutbildenden Organe nach Salvarsan. *Med. Klin.* 1922, Nr. 42, S. 1341.
- Justus J.*, Die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. *Arch. f. Dermat.* 1901, Orig.-Bd. 57, S. 15.
- Iversen J.¹⁾*, Über die Behandlung des russischen Rekurrens mit Arsacetin (*Ehrlich*). *Münch. med. Wochenschr.* 1909, Nr. 35, S. 1785.
- ²⁾, Über die Wirkung des neuen Arsenpräparates (606) *Ehrlichs* bei Rekurrens. *Münch. med. Wochenschr.* 1910, Nr. 15, S. 777.
- ³⁾, Die Wirkung des Salvarsans bei Malaria. *Russky Wratsch* 1910, Nr. 27.
- ⁴⁾, Chemotherapie des Rekurrens. In *Ehrlich* und *Hata*, Chemotherapie der Spirilloxen, Berlin 1910, *Springer*. S. 90.
- ⁵⁾, Zur Theorie der Wirkung des Salvarsans und Arsenophenylglycin. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 6, S. 295.
- Iversen J. und Tuschinsky M.*, Über die Wirkung von Salvarsan bei Malaria. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 3, S. 107.
- Iwaschenzow G.*, Über anaphylaktoide Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 15, S. 806.
- Kämmerer H. und Schaetz L.*, Der Einfluß chemotherapeutischer Silberpräparate auf die physiologische Bakterizidie des menschlichen Gesamtblutes in vitro. *Zeitschr. f. Hyg.* 1922, Bd. 96, S. 298.
- Kalberlah F.¹⁾*, Über Mittel und Wege, die Wirksamkeit des Salvarsans auf das erkrankte Nervensystem zu verstärken. *Münch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 4, S. 114.
- ²⁾, Neues zur Chemotherapie der Paralyse und Tabes. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1924, Bd. 81, S. 122 und *Münch. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 41, S. 1284.
- Kalberlah F. und Schlossberger H.*, Chemotherapeutische Studien bei chronischer Malaria. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918, Nr. 40, S. 1100.
- Kaliski D. J. und Strauss J.*, On syphilis of the nervous system. Pathological, serological and clinical criteria with especial reference to treatment. *Am. Journ. of Syph.* 1918, Vol. 2, p. 609.
- Kalledey L.*, Der Einfluß der intravenösen Sublimatinjektion auf die Schutzstoffe des Organismus. *Zentralbl. f. Bakt. I.* 1913, Orig.-Bd. 68, S. 358.
- Karrer P.¹⁾*, Über p-Nitrosophenylarsinsäure. *Ber. d. deutschen chem. Ges.* 1912, Bd. 45, S. 2065.
- ²⁾, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. IV. Darstellung der 3-Nitro-4-dimethylaminophenylarsinsäure und der 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure. *Ibid.* 1913, Bd. 46, S. 515.
- ³⁾, Über p-Jodoso- und p-Jodophenylarsinsäure. *Ibid.* 1914, Bd. 47, S. 96.

- Karrer P.*⁴⁾, Über einige Umsetzungen der 3,5-Dichlor-4-diazophenylarsinsäure. *Ibid.* 1914, Bd. 47, S. 1779.
- ^{4a)}, Über ortho-carboxyliertes Diamino-dioxyarsenobenzol. *Ibid.* 1915, Bd. 48, S. 1058.
- ⁵⁾, Über die Rolle der organischen Arsenverbindungen in der modernen Medizin. *Naturwissenschaften*, 1915, Bd. 3, Nr. 44, S. 563.
- ⁶⁾, Die Entwicklung der Chemotherapie. *Schweiz. Chemiker-Zeitung* 1920, H. 40, S. 481.
- Karsner H. T.* und *Hanzlik P. J.*, Hemagglutination in vitro by agents which produce anaphylactoid symptoms. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* 1920, Vol. 14, p. 479.
- Katz Th.*¹⁾, Über einen Fall von Lebersyphilis mit hochgradiger Verengung der Vena cava inferior nebst Bemerkungen über den histologischen Nachweis des Salvarsans. *Inaug.-Diss.* Bonn 1912.
- ²⁾, Über intravenöse Injektionen von konzentriertem Neosalvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 42, S. 2337.
- Katzenelbogen S.*, Recherches expérimentales sur l'action de l'arsylène. *Arch. int. de pharmacodyn. et de théor.* 1922, T. 26, p. 407.
- Kaufmann M.*, Beobachtungen über Arsenüberempfindlichkeit. *Deutsche med. Wochenschrift* 1913, Nr. 6, S. 272.
- Kee G. M., Mac*, A study of the blood after intravenous injections of salvarsan. *Journ. of cutan. Diseases* 1912, Vol. 30, p. 199.
- Kenedy D.*, Verhinderung von Intoxikationserscheinungen (Fieber, Hautentzündung) nach Neosalvarsaninjektionen durch gleichzeitige Verabreichung von Calcium bromatum und Calcium chloratum. *Deutsche med. Wochenschr.* 1922, Nr. 18, S. 586.
- Kerandel J.*, Un cas de trypanosomiase chez un médecin (auto-observation). *Bull. Soc. Path. exot.* 1910, T. 3, p. 642.
- Kersten E.*¹⁾, Über Neosalvarsan. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1912, Bd. 16, Beih. 4, S. 214.
- ²⁾, Über vergleichende Tierexperimente mit Salvarsan und Neosalvarsan. *Zentralbl. f. Bakt.* 1912, I. Orig., Bd. 65, S. 369.
- Kessler G. W.*, *Der alte Heim.* 2. Aufl., Leipzig 1876, *Brockhaus*.
- Kilduffe R. A.* Effect of intravenous administration of arsphenamin, neoarsphenamin and mercury on the *Wassermann* test in normal serums. *Journ. of the Am. med. Ass.* 1921, Vol. 76, p. 1489.
- King H.*, Derivatives of sulphur in commercial salvarsan. *Journ. of the Chemic. Soc.* 1921, Vol. 119, p. 1107 u. Vol. 120, p. 1415.
- Kionka H.*, Über die Arsenikwirkung. *Arch. int. de Pharmacodyn. et de Théor.* 1911, Vol. 21, p. 477.
- Kirch A.* und *Freundlich J.*, Zur Frage der Leberschädigung bei Lues und Salvarsantherapie. *Arch. f. Derm.* 1921, Bd. 136, S. 107.
- Klarenbeek A.*¹⁾, Recherches expérimentales avec une spirochète se trouvant spontanément chez le lapin et ressemblant au „*treponema pallidum*“. *Ann. de l'Inst. Past.* 1921, T. 35, p. 326.
- ²⁾, Experimentelle Untersuchung mit einer beim Kaninchen spontan vorkommenden und dem *Treponema pallidum* ähnlichen Spirochäte. *Zentralbl. f. Bakt.* 1921, I. Orig., Bd. 86, S. 472.
- ³⁾, Über das spontane Vorkommen der dem Syphilisparasiten ähnlichen Spirochäte beim Kaninchen (*Treponema pallidum* var. *cuniculi*). *Ibid.* 1922, Bd. 87, S. 203.

- Klarenbeek A.*⁴⁾, Die Kaninchentreponemose. Zentralbl. f. Bakt. 1922, I. Orig., Bd. 88, S. 73.
- ⁵⁾, Über Kaninchenspirochätose und das sog. „Virus nerveux“. 63. Vers. d. niederl. Dermatologenvereinigung, Utrecht 1922.
- ⁶⁾, Le virus neurotrope et la spirochaeta cuniculi. Ann. de l'inst. Past. 1923, T. 37, p. 887.
- Klason P.*, Bestimmung geringer Arsenmengen und der normale Arsengehalt des Urins. Svensk. Kem. Tidskr. 1915, Bd. 28, S. 69 u. 77.
- Klauder J. V.*, Bismuth in the treatment of syphilis. Raport of clinical and experimental studies. Arch. of Derm. and Syphilol. 1923, Vol. 7, p. 721.
- Klausner E.*¹⁾, Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie. M. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27, S. 1451.
- ²⁾, Arzneiexantheme und Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 38, S. 1983.
- ³⁾, Über Ikterus nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11, S. 570.
- Klemensiewicz Z.*, Sur les propriétés colloïdales des solutions aqueuses du salvarsan. Bull. de la Soc. chim. de France, 1920, T. 27, p. 820.
- Klemm*, Behandlung von Rückfallfieber mit Salvarsan (Ehrlich-Hata 606). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 528.
- Kloeppe F. W.*, Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit Bilirubinämie und Ikterus. Derm. Zeitschr. 1922, Bd. 37, S. 137.
- Knecht E. und Dearden W. J.*, The elimination of arsenic through the hair and its relation to arsenical poisoning. Lancet 1901, I, p. 854.
- Knuth P.*, Über die Ergebnisse von Behandlungsversuchen bei experimenteller Trypanosomiasis großer Tiere. Verh. d. deutschen Kolonialkongresses, 1910, S. 356.
- Knuth P. und du Toit P. J.*, Tropenkrankheiten der Haustiere. Im Handbuch d. Tropenkrankheiten v. C. Mense, 2. Aufl., Bd. 6, Leipzig 1921, J. A. Barth.
- Kober P. A.*¹⁾, The preparation of arsphenamine (salvarsan). Journ. Am. chem. Soc. 1919, Vol. 41, p. 442.
- ²⁾, The methyl alcohol in arsphenamine (salvarsan). Journ. of laborat. and clin. med. 1921, Vol. 7, p. 168.
- Koch R.*¹⁾, Über Desinfektion. Mitt. d. Kais. Ges.-Amtes, 1881, Bd. 1, S. 234.
- ²⁾, Über afrikanischen Rekurrens. Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 7, S. 185.
- ³⁾, Über den bisherigen Verlauf der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit in Ostafrika. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 51, Sonderbeilage.
- ⁴⁾, Bericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit bis zum 25. November 1906, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 2, S. 49.
- ⁵⁾, Schlußbericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1889.
- Kochmann M.*, Die Toxizität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1, S. 18.
- Köster G.*, Beiträge zur Lehre von der chronischen Atoxylvergiftung. Pflügers Arch. 1910, Bd. 136, S. 1.

- Kötter K.*, Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei intravenöser Injektion konzentrierter wässriger und konzentrierter Serum-Salvarsan-Lösungen, nebst Bemerkungen über den Einfluß der Diurese auf die Salvarsanausscheidung. *Med. Klin.* 1914, Nr. 19, S. 807.
- Kogoj F.*, Argyrie und Arsenmelanose der Haut und Schleimhäute nach Silber- und Neosalvarsan. *Acta dermato-venereol.* 1923, Vol. 4, p. 95.
- Kohn-Abrest, Sicard und Paraf*, L'élimination et la fixation des novarsénicaux thérapeutiques. *C. r. Acad. d. Sc.* 1921, T. 172, p. 301.
- Kolle W.¹⁾*, Die neueren experimentellen Forschungen der Syphilisätiologie, im besonderen der Tierversuche, und die serundiagnostischen Methoden. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908, Nr. 48, S. 2102.
- ²⁾, Syphilisübertragung auf Kaninchen. *Med. Klin.* 1910, Nr. 6, S. 241.
- ³⁾, Neue Syphilisübertragungen auf Kaninchen. *Schweiz. med. Korresp.-Bl.* 1910, Nr. 12, S. 384.
- ⁴⁾, Spirochätenbefunde und Salvarsan bei Alveolarpyorrhöe. *Med. Klin.* 1917, Nr. 3, S. 59.
- ⁵⁾, Experimentelle Studien zu *Ehrlichs* Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918, Nr. 43, S. 1177, und Nr. 44, S. 1211; *Derm. Wochenschr.* 1918, Bd. 67, S. 799, und *Derm. Zeitschr.* 1919, Bd. 27, S. 1.
- ⁶⁾, Weitere Mitteilungen über Silbersalvarsan. *Deutsche med. Wochenschr.* 1920, Nr. 2, S. 33.
- ⁷⁾, Über *Ehrlichs* Therapie der Syphilis mit Arsenobenzolderivaten, im besonderen mit Silbersalvarsan. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung*, 1920, Bd. 17, S. 245.
- ⁸⁾, Über Versuche zur Chemotherapie bakterieller Infektionen im Anschluß an *Ehrlichs* Therapie der Trypanosomen- und Spirochätenkrankheiten mit Arsenobenzolderivaten. *Verh. d. 32. Kongresses f. inn. Med.*, Dresden 1920, S. 70.
- ⁹⁾, Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate mit besonderer Berücksichtigung der Metallsalvarsane und der einzeitigen intravenösen Salvarsan-Quecksilber-Therapie. *Med. Klin.* 1921, Nr. 50, S. 1504.
- ¹⁰⁾, Über Neosalvarsan und die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Metalle. *Deutsche med. Wochenschr.* 1922, Nr. 1, S. 17.
- ¹¹⁾, Über die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate auf Grund von Versuchen bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Arch. f. Derm.* 1922, Bd. 138, S. 97.
- ¹²⁾, Experimentelle Untersuchungen über die „Abortivheilung“ der Syphilis. *Deutsche med. Wochenschr.* 1922, Nr. 39, S. 1301.
- ¹³⁾, Problemas de la quimioterapia moderna. *Laboratorio*, Anno 6, 1922, Nr. 63, p. 1533.
- ¹⁴⁾, Wismut als Antisyphilitikum. *Vers. südwestdeutscher Dermatologen*, Frankfurt a. M., 14. und 15. Oktober 1922, *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 1923, Bd. 7, S. 171.
- ¹⁵⁾, Weitere Studien über Heilung der experimentellen Kaninchensyphilis. *Deutsche med. Wochenschr.* 1924.
- ¹⁶⁾, Chemotherapeutische Studien über Wismut. *Med. Klinik* 1924.
- Kolle W., Hartock O., Rothmund M. und Schürmann W.¹⁾*, Über neue Prinzipien und neue Präparate für die Therapie der Trypanosomeninfektionen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1913, Nr. 18, S. 825.

- Kolle W., Hartoch O., Rothermundt M. und Schürmann W.*²⁾, Über neue Prinzipien und Präparate für die Therapie der Trypanosomeninfektionen. Zentralbl. f. Bakt. 1913, I. Ref. Bd. 57, Beih., S. 166.
- — — — ³⁾, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913, Orig., Bd. 19, S. 66.
- Kolle W., Hartoch O. und Schürmann W.*¹⁾, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. 2. Mitteilung. Ibid. 1914, Bd. 20, S. 436.
- — — ²⁾, Weitere Mitteilungen über chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 5, S. 212.
- Kolle W. und Hetsch H.*, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 6. Aufl., Bd. 2, S. 919, 50. Vorlesung: Die chemotherapeutischen Probleme. Berlin und Wien 1922, Urban & Schwarzenberg.
- Kolle W. und Leupold F., Schlossberger H. und Hundeshagen K.*, Vergleichende chemotherapeutische und serumtherapeutische Untersuchungen beim experimentellen Schweinerotlauf der weißen Maus. Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. zu Frankfurt a. M., 1921, H. 14, S. 45.
- Kolle W. und Ritz H.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 18, S. 481.
- — ²⁾, Über Spontanübertragung der Kaninchensyphilis. Derm. Zeitschr. 1919, Bd. 27, S. 319.
- Kolle W. und Rothermundt M.*, Chemotherapeutische Wirkungen der Hg-Verbindungen und im besonderen eines neuen, stark auf Spirochäten wirkenden organischen Hg-Präparates von sehr geringer Giftigkeit. Zentralbl. f. Bakt. 1912, I. Ref., Bd. 54, Beih., S. 29.
- Kolle W., Rothermundt M. und Dale J.*, Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung verschiedener Quecksilberpräparate bei der Spirochätenkrankheit der Hühner. Med. Klin. 1912, Nr. 2, S. 65.
- Kolle W., Rothermundt M. und Peschić S.*, Untersuchungen über die Wirkung von Quecksilberpräparaten auf Spirochätenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34, S. 1582.
- Kolle W. und Ruppert F.*, Die chemotherapeutische Differenzierung von Spirochaeta pallida und Spirochaeta cuniculi im Kaninchen. Med. Klin. 1922, Nr. 20, S. 620.
- Kolle W., Ruppert F. und Möbus T.*, Spirochaeta cuniculi und Spirochaeta pallida im Kaninchen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 135, S. 260.
- Kolle W. und Schlossberger H.*¹⁾, Exitos clinicos del salvarsán y estado actual de la investigación experimental sobre este medicamento. Rev. méd. de Hamburgo. 1920, Vol. 1, Nr. 2, p. 30.
- — ^{1a)}, Über Chemotherapie. Börners Reichsmedizinalkalender für 1920, Beih. 1, S. 1. Leipzig 1919, G. Thieme.
- — ²⁾, Die Grenzen der chemotherapeutischen Leistungsfähigkeit von Arsenobenzolderivaten bei Schweinerotlauf, verglichen mit der Wirksamkeit des Schweinerotlaufserums. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45, S. 1439.
- — ³⁾, Esperimenti di chemoterapia nella tubercolosi. Giorn. di Clinica med. 1922, Vol. 3, p. 441.
- — ⁴⁾, Chemotherapeutische Versuche bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. 1923, Bd. 100, S. 107.

- Kolle W., Schlossberger H. und Leupold F.*, Untersuchungen an Tieren über die Verhinderung der akut tödlichen Wirkungen der Salvarsanpräparate. Med. Klin. 1920, Nr. 14, S. 355.
- Koller-Aeby H.*, Arygrie und Kollargol. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 983.
- Kolls A. C. und Youmans J. B.*¹⁾, Quantitative studies with arsphenamine. I. A colorimetric method for the estimation of arsphenamine in blood and tissues. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. 1923, Vol. 34, p. 149.
- — ²⁾, Dto. II. Distribution and excretion after intravenous injection. Ibid. p. 181.
- Kolmer J. A.*¹⁾, A method of transmitting known numbers of trypanosomes with a note on the numeric relation of trypanosomes to infection. Journ. of infect. Diseases. 1915, Vol. 17, p. 79.
- ²⁾, Diskussionsbemerkungen. Arch. of Derm. and syphilol. 1920, Vol. 2, p. 332.
- ³⁾, A method of treatment for neurosyphilis. Journ. Am. med. Ass. 1920, Vol. 74, p. 794.
- ⁴⁾, The question of positive Wassermann reactions caused by the intravenous administration of arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1920, Vol. 75, p. 1796.
- ⁵⁾, Route of administration of drugs in relation to toxicity in chemotherapeutic investigations with special reference to intrapleural injections of ethylhydrocuprein hydrochlorid. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1921, Vol. 17, p. 431.
- ⁶⁾, Arsphenamine treatment of spirochetic gingivitis (Pyorrhea alveolaris, Riggs disease). Am. Journ. of clin. med. 1923, April.
- Kolmer J. A. und Lucke B.*¹⁾, Summary of experimental studies on the histopathologic changes produced by arsphenamin and neoarsphenamin. Arch. of dermat. and syphilol. 1920, Vol. 2, p. 289.
- — ²⁾, A study of the histologic changes produced experimentally in rabbits by arsphenamin. Ibid. 1921, Vol. 3, p. 483.
- — ³⁾, A study of the histologic changes produced experimentally in rabbits by neo-arsphenamin. Ibid. 1921, Vol. 3, p. 515.
- — ⁴⁾, A study of the histologic changes produced experimentally in rabbits by mercurial compounds. Ibid. 1921, Vol. 3, p. 531.
- — ⁵⁾, Experimental studies of the histopathological changes produced by arsphenamin and neoarsphenamin. Proc. of the path. Soc. of Philadelphia 1921, Vol. 23, p. 69.
- Kolmer J. A. und Schamberg J. F.*, Experimental studies on the administration of salvarsan by mouth to animals and man. Journ. of exp. med. 1912, Vol. 15, p. 498.
- Kolmer J. A., Schamberg J. F. und Raiziss G. D.*¹⁾, Various methods for determining the trypanocidal activity of substances in vitro and their relation to the chemotherapy of experimental trypanosomiasis. Journ. of infect. Diseases. 1917, Vol. 20, p. 10.
- — — ²⁾, The numeric relationship of infection to the chemotherapy of experimental trypanosomiasis. Journ. of infect. diseases. 1917, Vol. 20, p. 35.
- Kolmer J. A. und Fagle E. M.*, Hemolytic activity of solutions of arsphenamin and neoarsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1920, Vol. 74, p. 643.
- Kopaczewski W.*¹⁾, La thérapeutique des accidents par contact du choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes. Gaz. des hôp. civ. et mil. 1921, T. 94, p. 728.
- ²⁾, Les phénomènes de choc par contact en pathologie et leur thérapeutique. Revue de Méd. 1922, Vol. 39, p. 129 und 211.

- Koppanaris Ph.*, Die Wirkung von Chinin, Salvarsan und Atoxyl auf die Proteosoma- (Plasmodium praecox-) Infektion des Kanarienvogels. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 586.
- Kopke A.*¹⁾, Investigações sobre a doença do somno. Archivos de Hyg. et Pathologia exotica, 1905, Vol. 1, Nr. 1.
- ^{1a)}, Trypanosomiasis humaine. XV. Congrès int. de Méd., Lissabon, April 1906, Sect. XVII, Méd. coloniale, p. 233.
- ²⁾, Traitement de la maladie du sommeil. Comm. à la Soc. des sc. médicales de Lisbonne, 29. Dez. 1906, in Medicina contemporanea 1907.
- ³⁾, La maladie du sommeil. Ber. über den 14. int. Congr. f. Hyg. u. Demogr., Berlin, 23. bis 29. September 1907, Bd. 3, S. 720.
- ⁴⁾, Traitement de la trypanosomiasis humaine. Rapport présenté au 16e Congrès int. de Med., Lisbonne 1909, Imprimerie Nationale.
- ⁵⁾, Sur la résistance du trypanosome gambiense à l'atoxyl et le traitement de la trypanosomiasis humaine par l'acide p-aminophényl-stibinique. Medicina contemporanea 1909, p. 232.
- ⁶⁾, Sobre a doença do somno. Ibid. 1911, 16. Juli.
- ⁷⁾, Traitement de quelques cas de trypanosomiasis humaine par le salvarsan et le néosalvarsan. Medicina contemporanea 1913 und Revue de thérapeutique médico-chirurgicale 1913, Nr. 23.
- Koppel L.* und *George A. S.*, The elimination of salvarsan in urine. Journ. of the med. Soc. of New Jersey 1923, Vol. 20, p. 129.
- Kostoff K. H.*, Arsalytbehandlung beim Rückfallfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 37, S. 1168.
- Krantz*, Versuche, das Kulturverfahren für das experimentelle Studium der Neosalvarsanwirkung auf die Syphilisspirochäten heranzuziehen. Kölner dermat. Ges., 27. Oktober 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, Bd. 7, S. 449.
- Kranz P.* und *Falck F.*, Alveolarpyorrhoe, ihre Ätiologie, Pathologie und Therapie. Berlin 1922, *H. Meusser*.
- Kraus R.* und *Volk R.*, Versuche über die Immunität bei Syphilis und bei Vaccine. Verh. d. 9. deutschen Dermatologenkongresses 1906 in Bern, S. 224, Berlin 1907, *Springer*.
- Krause M.*, Trypanocide Wirkung methylierter Fuchsinderivate und gekuppelter Safraninderivate. Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. 1919, Bd. 33, S. 231.
- Kreibich C.*, Zur Wirkung des Quecksilbers. Arch. f. Derm. u. Syph. 1907, Bd. 86, S. 265.
- Kreyssig F.*, Über die Beschaffenheit des Rückenmarkes bei Kaninchen und Hunden nach Phosphor- und Arsenikvergiftung nebst Untersuchungen über die normale Struktur desselben. *Virchows Arch.* 1885, Bd. 102, S. 286.
- Kritchewsky B.*, Quelques cas de pyorrhée alvéolaire aiguë traités par le néo-salvarsan. C. r. Soc. de Biol. 1918, T. 81, p. 620.
- Kritschewsky J. L.*¹⁾, Zur Frage der Pathogenese der nach Salvarsan vorkommenden krankhaften Erscheinungen und des Salvarsantodes. Wratschebnoye Delo 1921, Nr. 21/26, S. 563.
- ²⁾, Über die Wirkung des Salvarsans auf das Serum von Tieren und auf die Formelemente des Blutes in vitro. Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 126, S. 11 und Mediziniskoje Obosrenje. 1917, Nr. 11 und 12.

- Kritschewsky J. L.*³⁾, Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan. Arch. f. Dermatol. 1923, Bd. 144, S. 32.
- ⁴⁾, Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner toxischen Eigenschaften. Ibid. S. 46.
- Kritschewsky J. L.* und *v. Friede K. A.*¹⁾, Zur Pathogenese des anaphylaktischen Schocks, dem letzteren verwandter und ähnlicher Erscheinungen. Wratschebnoye Obosrenje 1923.
- ²⁾, Die pathologische Anatomie und Pathogenese der Salvarsanvergiftung. Arch. f. Dermat. 1923, Bd. 144, S. 60.
- Kritschewsky L. W.*, Die Wirkung des Neosalvarsans auf das Serum und die geformten Elemente des Blutes in vitro. Ibid. S. 302.
- Kröcher C.*, Versuche mit Salvarsan bei der Behandlung der Hundestaupe. Zeitschr. f. Hyg. 1914, Bd. 78, S. 321.
- Kromayer*¹⁾, Eine bequeme, schmerzlose Methode der *Ehrlich-Hata*-Injektion. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37, S. 1698.
- ²⁾, Ehrlich-Hata 606 in der ambulanten Praxis. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 39, S. 1791.
- Krüdener D. H., von*, Über Erblindung durch Atoxyl, Methylalkohol, Schwefelkohlenstoff und Filix mas. Festschrift f. *Kuhnt*, Zeitschr. f. Augenheilk. 1906, Suppl.
- Kuczynski M. H.*, Über die *Wassermannsche* Reaktion beim Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 6, S. 125.
- Kudicke R.*¹⁾, Die Wirkung orthochinoider Substanzen auf Rattentrypanosomen. Zentralbl. f. Bakt. 1911, I., Orig., Bd. 59, S. 182.
- ^{1a)}, Beiträge zur Biologie der Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakt. 1911, I. Orig., Bd. 61, S. 113.
- ²⁾, Bekämpfung der Schlafkrankheit im Bezirk Bukoba am Victoriasee (Deutsch-Ostafrika). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 685.
- ³⁾, Behandlungsergebnisse bei der Schlafkrankheitsbekämpfung im Bukoba-Bezirk. Ibid. 1912, Bd. 16, S. 401.
- Kudicke R.* und *Feldt A.*, Über Rezidivstammbildung und Immunität bei experimenteller Rekurrensinfektion der Mäuse. Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Ther. und d. *Georg Speyer*-Haus zu Frankfurt a. M. 1912, H. 12, S. 3.
- Külz F.*, Über kolloidales Arsen. Mit Bemerkungen über die pharmakologischen Wirkungen des gelben Arsens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 111.
- Kusunoki F.*, Experimentelle Untersuchungen über Heredo-Immunität bei afrikanischer Rekurrens und über den etwaigen Einfluß von Immunitätsvorgängen auf die Wirksamkeit eines chemotherapeutischen Mittels. Zeitschr. f. Chemother. 1913, Orig., Bd. 2, S. 11.
- Kuznitsky E.*, Tierversuche mit Dioxydiamido-Arsenobenzol. Arb. Kais. Ges.-Amt, 1911, Bd. 37, S. 295.
- Kyrle J.*¹⁾, Zur Frage der Arzneiüberempfindlichkeit. Arch. f. Derm. 1912, Bd. 113, S. 541.
- ²⁾, Über Arsenausscheidung im Harne nach einmaliger subcutaner Einverleibung von 0.4 Altsalvarsan vor 3½ Jahren. Med. Klin. 1914, Nr. 9, S. 368.
- ³⁾, Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie. Derm. Zeitschr. 1922, Bd. 35, S. 313.

- Labat M.*, Différenciation de l'atoxyl et de l'arsacétine. Bull. de la Soc. de pharmacie de Bordeaux Nov. 1908. Ref. in Répertoire de Pharmacie. 3e Série. 1909. T. 21, p. 63.
- Labbé M. und Langlois S.*, Purpura hémorrhagique aigu par intoxication arsénicale. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1919, T. 43, p. 786.
- Lacapère.* Quelques échecs des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis. Bull. Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1922, Nr. 6, p. 278.
- Lafont A. und Dupont V.¹⁾*, Traitement de la trypanosomiase humaine au Sénégal par le „ludyl“ et le „galyl“. Bull. Soc. path. exot. 1914, T. 7, p. 160.
- — ²⁾, Sur les résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil par le ludyl et le galyl. Bull. Soc. path. exot. 1914, T. 7, p. 640.
- — ³⁾, Action comparée de l'atoxyl. du 606, 914, du galyl, du ludyl et du 4000, sur Tr. cazalboui, in vitro. Rev. Hyg. et Méd. tropic. 1914.
- — ⁴⁾, Action comparée in vivo, chez le rat blanc, de l'atoxyl, du salvarsan, du néosalvarsan, du galyl et du ludyl sur Tr. gambiense et Tr. rhodesiense. Bull. Soc. Path. exot. 1915, T. 8, p. 37.
- Laird J. L.*, The technique of arsenical preparations in the treatment of syphilis. Therapeutic Gazette 1922, 15. Aug.
- Lake G. C.*, Certain factors connected with the toxicological testing of arsphenamine. Am. Journ. of Syphilis 1921, Vol. 5, p. 96.
- Lake G. C. und Probey T. F.*, The effect of „arsenic-fastness“ of trypanosoma equiperdum on the ratios between the parasitocidal values of arsphenamine and neoarsphenamine. Publ. Health Rep. 1923, Vol. 38, Nr. 24, p. 1348.
- Lamoureux A.*, La fièvre récurrente à Madagascar. Bull. soc. Path. exot. 1913. T. 6, p. 523.
- Lanča R.*, Zwei der Quecksilber-Arsen-Behandlung trotzende Fälle von Schleimhautsyphilis. Rev. med. de Sevilla 1921, Bd. 40, p. 9.
- Landsberger W.*, Atoxyl. Sammelreferat. Therapie d. Gegenw. 1907. Bd. 48, Nr. 3. S. 133.
- Landsteiner K.*, Experimentelle Syphilis. In Handb. d. Geschlechtskr. Herausgegeben v. E. Finger, J. Jadassohn, S. Ehrmann und S. Gross. 2. Bd., Wien und Leipzig 1912. A. Hölder.
- Landsteiner K., Müller R. und Pötzl O.*, Über Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourinietieren. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46. S. 1421.
- Lange.* Zur Immunität und Chemotherapie bei Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakt. I., 1912, Ref., Bd. 54, Beih., S. 16.
- Langevin G., Brûlé M. und Pirre-Marie A.*, Les anémies transitoires au cours du traitement de la syphilis par le néo-salvarsan. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1916, T. 42, p. 2310.
- Lardelli A.*, Über den Einfluß des Arsens (Val Sinestrawasser) auf den Stoffwechsel. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 49, S. 2388.
- Lassar O.¹⁾*, Diskussionsbemerkungen. Berliner klin. Wochenschr. 1902, Nr. 12. S. 268.
- ²⁾, Über Impfversuche mit Syphilis am anthropoiden Affen. Berliner klin. Wochenschrift 1903, Nr. 52, S. 1189.
- ³⁾, Über eine Weiterimpfung von syphilitisch infizierten Chimpansen. Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 30, S. 801.
- ⁴⁾, Atoxyl bei Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22. S. 684.
- Laumónier K.*, Colloïdotherapie. L'Anti-anaphylaxie. Gaz. des Hôp. 1921, Nr. 6.

- Launoy L.*¹⁾, Observations à propos de la communication précédente. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 118.
- ²⁾, Quelques données sur la toxicité des novarsénobenzènes pour le lapin. Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 1923, T. 21, p. 525.
- Launoy L. und Levaditi C.*¹⁾, Sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale du lapin et de la spirillose brésilienne. C. r. Acad. des Sc. 1911, T. 153, p. 304.
- ²⁾, Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale du lapin. C. r. Acad. des Sc. 1911, T. 153, p. 1520.
- ³⁾, Création d'une race de *treponema pallidum*, résistante au mercure. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 72, p. 653.
- ⁴⁾, Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle des spirilloses (spirillose des poules, syphilis du lapin). C. r. Soc. de Biol. 1913, T. 74, p. 18.
- Laurent Ch.*, Traitement de la syphilis par l'oxyacétylaminophénylarsinate organique. Ann. des malad. vénér. 1923, T. 18, p. 497.
- Laveran A.*¹⁾, Le trypanroth dans le traitement de quelques trypanosomiasés. C. r. Acad. des Sc. 1904, T. 139, p. 19.
- ²⁾, Traitement mixte des trypanosomiasés par l'acide arsénieux et le trypanroth. C. r. Acad. des Sc. 1905, T. 140, p. 287.
- ³⁾, Traitement mixte par l'acide arsénieux et le trypanroth des infections dues au *Trypanosoma gambiense*. C. r. Acad. des Sc. 1905, T. 140, p. 1081.
- ⁴⁾, Sur le traitement des trypanosomiasés par l'acide arsénieux et le trypanroth. C. r. Acad. des Sc. 1905, T. 141, p. 91.
- ⁵⁾, Rapport sur les travaux de *Thiroux* et *d'Anfreville* et de *L. Martin*. Bull. de l'Acad. de Méd. 1907, p. 324.
- ⁶⁾, De l'emploi de l'émétique dans le traitement des trypanosomiasés. C. r. Acad. des Sc. 1908, T. 147, p. 510.
- ⁷⁾, L'émétique dans le traitement des trypanosomiasés. C. r. Acad. des Sc. 1909, T. 149, p. 546.
- ⁸⁾, Nouvelle contribution à l'étude de *Trypanosoma congolense* Broden. Ann. de l'Inst. Past. 1910, T. 24, p. 81.
- ⁹⁾, De l'efficacité d'un émétique d'arsenic et d'antimoine dans le traitement de différentes trypanosomiasés. C. r. Acad. des Sc. 1910, T. 151, p. 580.
- ¹⁰⁾, Au sujet du traitement des infections produites par *trypanosoma congolense* et par *trypanosoma dimorphon*. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 218.
- ¹¹⁾, Du traitement par l'orpiment des infections produites par *Trypanosoma congolense* et par *Trypanosoma dimorphon*. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 443.
- ¹²⁾, Le dérivé O_1 du diaminoarsénobenzène dans les trypanosomiasés du chien et du cobaye. Bull. Soc. Path. exot. 1915, T. 8, p. 31.
- Laveran A. und Mesnil F.*¹⁾, Recherches sur le traitement et la prévention du nagana. Ann. de l'Inst. Past. 1902, T. 16, p. 785.
- ²⁾, Trypanosomes et Trypanosomiasés. 2. éd. Paris 1912, *Masson*.
- Laveran A. und Roudsky D.*¹⁾, Au sujet de l'action de l'oxazine (chlorure de triamino-phénazoxonium) et de l'akridine (diphénylméthane) sur les trypanosomes. C. r. Acad. des Sc. 1911, T. 153, p. 916.
- ^{1a)}, Au sujet de l'action de l'akridine (diphénylméthane) sur *trypanosoma Lewisi* et *Tr. Duttoni*. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 73, p. 172.
- ²⁾, Le galyd dans les trypanosomiasés. Bull. Soc. Path. exot. 1913, T. 6, p. 502.

- Laveran A. und Roudsky E.*³⁾, Sur un dérivé du diaminoarsénobenzène. Bull. Soc. Path. exot. 1914, T. 7, p. 593.
- Laveran A. und Thiroux A.*¹⁾, L'emploi de l'acide arsénieux est-il préventif des trypanosomiasés? C. r. Ac. des Sc. 1907, T. 145, p. 561.
- — ²⁾, Contribution à la thérapeutique des trypanosomiasés. C. r. Ac. des Sc. 1907, T. 145, p. 739.
- — ³⁾, Recherches sur le traitement des trypanosomiasés. Ann. de l'Inst. Past. 1908, T. 22, p. 97.
- — ⁴⁾, Diskussionsbemerkungen. Bull. Soc. Path. exot. 1908, T. 1, p. 216.
- Leber A.*, Über Trypanosomentoxine und trypanotoxische Keratitis parenchymatosa. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 43, S. 1850.
- Leder G.*, Salvarsan und Blutplättchen. Med. Klin. 1922, Nr. 41, S. 1320.
- Lee D. C.*, A contribution to the action of arsphenamine and mercury on the treponema pallidum. Am. Journ. of Syphilis 1922, Vol. 6, p. 546.
- Lefort E.*, Contribution à l'étude des accidents oculaires attribués aux solutions arsénicales. Thèse, Paris 1912.
- Lefrou G. und Ouzilleau F.*, Essai du tryparsamide dans le traitement de la maladie du sommeil. Bull. Soc. Path. exot. 1922, T. 15, p. 802.
- Legendre J.*, Traitement de la fièvre récurrente par l'arsénobenzol. Bull. Soc. Path. exot. 1912, T. 5, p. 339.
- Leger M.*, Le sang dans la trypanosomiasé expérimentale. Ann. de l'Inst. Past. 1909, T. 23, p. 70.
- Leger M. und Tejera E.*, Contribution à l'étude de trypanosoma venezuelense, Mesnil 1910. Bull. Soc. Path. exot. 1920, T. 13, p. 576.
- Lehmann F.*, Über die Bestimmung des Arsens im Salvarsan und Neosalvarsan. Apotheker-Zeitung 1912, Bd. 27, S. 545.
- Lehnhoff-Wyld*, Moyens et limits de l'arsénothérapie. Ann. des mal. vénér. 1922, T. 17, p. 261.
- Leibson M.*, Zur Frage der Behandlung von Typhus recurrens mit Salvarsan. Therapeutisches Obosrenije 1913, Nr. 1.
- Lennhoff C.*, Mikroskopischer Beitrag zur Frage der Parasitotropie des Salvarsans und des Chinins. Zeitschr. f. Chemoth. 1913, Orig., Bd. 2, S. 220.
- Lenzmann*, Über die gleichzeitige kombinierte Anwendung des Silbersalvarsan-natriums und des Quecksilberpräparates Cyarsal in der Therapie der Lues. Med. Klin. 1921, Nr. 40, S. 1200.
- Lépehne G.*, Akute und subakute Leberatrophie. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 28, S. 800.
- Lépinay E.*¹⁾, Resultats obtenus dans la syphilis par l'amino-arséno-phénol (132). Bull. Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1922, Nr. 5, p. 222.
- ²⁾, Traitement de la syphilis par la voie intramusculaire. Maroc Médical., 15. März 1922.
- Leredde*, Etudes sur le sérodiagnostic et le traitement de la syphilis. Paris 1913 *A. Maloine*.
- Leredde und Kuenemann*, La fièvre du salvarsan. Bull. de la Soc. de Derm. et de Syphiligr. 1912, T. 23, p. 30.
- Lersey P., Dosquet H. und Kuczynski M.*, Ein Beitrag zur Kenntnis der „originären Kaninchensyphilis“. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 546.
- Lersey P. und Kuczynski M. H.*, Untersuchungen über die Genitalspirochaetose des Kaninchens. II. Mitt. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 25, S. 664.

- Lesné E.* und *Dreyfus L.*, Accidents dus au 606 et anaphylaxie. Remarques de Netter. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 72, p. 286.
- Lesser E.*, Die Syphilisbehandlung im Lichte der neuen Forschungsergebnisse. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 27, S. 1076.
- Lesser F.*¹⁾, Organotrop-Spirillotrop. Kritische Bemerkungen zur Wirkungs- und Anwendungsweise von Ehrlich-Hata 606. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 43, S. 1975.
- ²⁾, Hyperideal und Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23, S. 1025
- ³⁾, Epileptiforme Anfälle bei Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 13, S. 592.
- ⁴⁾, Neuere Probleme der Syphilisbehandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 393.
- ⁵⁾, Die Selbstheilung der Syphilis. I. u. II. Mitt., Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24, S. 638, und Nr. 35, S. 1043.
- ⁶⁾, Diskussionsbemerkungen. Berliner Derm. Ges., 13. Dezember 1921; ref. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922, Bd. 4, S. 105.
- ⁷⁾, Die Selbstheilung der Syphilis. Med. Klin. 1922, Nr. 26, S. 824.
- Levaditi C.*¹⁾, Mécanisme d'action des composés arsenicaux dans les trypanosomiasés. C. r. Soc. de Biol. 1909, T. 66, p. 33 und Bull. Soc. Path. exot. 1909, T. 2, p. 45.
- ²⁾, A propos du mécanisme d'action de l'atoxyl dans les Trypanosomiasés. C. r. Soc. de Biol. 1909, T. 66, p. 492.
- ³⁾, Le mécanisme d'action des dérivés arsenicaux dans les trypanosomiasés. Ann. de l'Inst. Past. 1909, T. 23, p. 604.
- ⁴⁾, Intervention de l'organisme dans la guérison medicamenteuse des maladies à spirilles. Bull. Soc. Pathol. exot. 1912, T. 5, p. 524.
- ⁵⁾, Le bismuth dans la syphilis. Presse méd. 1922, T. 30, Nr. 59, p. 633.
- Levaditi C.* und *Arzt L.*, Mode d'action du salvarsan dans la fièvre récurrente expérimentale du rat. Bull. Soc. Path. exot. 1912, T. 5, p. 320.
- Levaditi C.*, *Brimont E.* und *Yamanouchi T.* Action du trypanotoxyl sur les races de surra, résistantes à l'atoxyl. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 65, p. 25.
- Levaditi C.* und *Intosh J., Mc*, L'influence de l'atoxyl sur la spirillose provoquée par le spirillum gallinarum. C. r. Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 1090.
- Levaditi C.* und *v. Knappf-Lenz E.*¹⁾, Mécanisme d'action de l'antimoine dans les trypanosomiasés. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909, Orig., Bd. 2, S. 545.
- — ²⁾, Sort de l'arsenic injecté dans la circulation générale des animaux neufs et trypanosomiés. Bull. Soc. Path. exot. 1909, T. 2, p. 405.
- Levaditi C.* und *Manouélian*¹⁾, Histologie pathologique de la syphilis expérimentale du singe dans ses rapports avec la spirochaete pallida. Ie et IIe note. C. r. Soc. de Biol. 1905, T. 59, p. 527, und 1906, T. 60, p. 304.
- ²⁾, Nouvelles recherches sur la spirillose des poules. Ann. de l'Inst. Past. 1906, T. 20, p. 593.
- Levaditi C.* und *Marie A.*¹⁾, Le tréponème de la paralysie générale. C. r. Acad. des Sc. 1914, T. 158, p. 1595.
- — ²⁾, Etude sur le tréponème de la paralysie générale. Ann. de l'Inst. Past. 1919, T. 23, p. 741.
- — ³⁾, Pluralité des virus syphilitiques. Presse méd. 1920, T. 28, Nr. 66, p. 646.
- — ⁴⁾, Pluralité des virus syphilitiques. Ann. de l'Inst. Past. 1923, T. 38, p. 189.
- Levaditi C.*, *Marie A.* und *Isaïcu*, Recherches sur la spirochètose spontanée du lapin. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 85, p. 51.

- Levaditi C., Marie A. und Nicolau S.*, Virulence pour l'homme du spirochète de la spirillose spontanée du lapin. C. r. Ac. des Sc. 1921, T. 172, p. 1542.
- Levaditi C. und Mutermilch S.¹⁾*, Recherches sur la production des anticorps chez les animaux trypanosomiés et traités par le salvarsan. Bull. Soc. Path. exot. 1913, T. 6, p. 699.
- — ²⁾, Ambocepteurs et arsénobenzol. Bull. Soc. Path. exot. 1914, T. 7, p. 633.
- Levaditi C. und Nattan-Larrier L.*, Contribution à l'étude microbiologique et expérimentale du pian. Ann. de l'Inst. Past. 1908, T. 22, p. 260.
- Levaditi C. und Navarro-Martin A.¹⁾*, Action thérapeutique de l'acide oxyaminophénylarsinique dans la spirillose des poules et la syphilis expérimentale du lapin. Ann. de l'Inst. Past. 1922, T. 36, p. 46.
- — ²⁾, Action préventive et curative dans la syphilis du dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude). C. r. Ac. des Sc. 1922, T. 174, p. 893.
- Levaditi C., Navarro-Martin L., Fournier L., Guenot L. und Schwartz A.*, Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1922, T. 36, p. 729.
- Levaditi C. und Nicolau S.*, Mode d'action du bismuth dans les trypanosomiasés et les spirilloses. C. r. Acad. des Sc. 1923, T. 176, p. 1189.
- Levaditi C. und Roché J.*, Immunisation des spirilles de la tickfever contre les anticorps. Mécanisme de la rechute. C. r. Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 815.
- Levaditi C. und Stanesco V.*, Immunisation des spirilles par action des anticorps „in vitro“. Bull. de la Soc. de Path. exot. 1910, T. 3, p. 353.
- Levaditi C. und Twort C. C.*, Mode d'action du Salvarsan sur les tréponèmes et les lésions syphilitiques. C. r. Soc. de Biol. 1910, T. 69, p. 633.
- Levaditi C. und Yamanouchi T.¹⁾*, La réaction des lipoides dans les trypanosomiasés et les spirilloses expérimentales. Bull. de la Soc. de path. exot. 1908, T. 1, p. 140.
- — ^{1a)}, Recherches sur l'incubation dans la syphilis. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 50 und 313.
- — ^{1b)}, Récidive de la kératite syphilitique du lapin. Mode de division du tréponème. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 408.
- — ²⁾, Mécanisme d'action de l'atoxyl dans la syphilis expérimentale du lapin. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 911.
- — ^{2a)}, Inoculation de la syphilis au prépuce du lapin. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 957.
- — ³⁾, Mécanisme d'action de l'atoxyl dans les trypanosomiasés. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 65, p. 23.
- — ⁴⁾, Recherches sur l'inoculation de la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1908, T. 22, p. 763.
- Leven*, Zufälle bei intravenösen Salvarsaninjektionen. Med. Kl. 1911, Nr. 22, S. 852.
- Levi della Vida M.*, Trattamento preventivo e curativo delle malattie protozoarie e in ispecie delle piroplasmosi. Ann. d'Igiene sperimentale 1907, Vol. 17, p. 347.
- Lévy G. und Juster*, Crises nitritoides et troubles endocriniens. Bull. Soc. franc. de Derm. et de Syphiligr. 1922, Nr. 6, p. 286.
- Lévy G., Juster und Lafort*, Troubles endocriniens et crises nitritoides. Ann. des malad. vénér. 1923, T. 18, p. 127.
- Lévy-Bing*, Sur la nécessité de l'emploi d'une eau chimiquement pure pour les injections de néosalvarsan. Bull. Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1912, T. 23, p. 462.

- Lévy-Bing A. und Duroeux L.*, Traitement des ulcères de jambe par les applications locales de salvarsan. *Gaz. des hôp.* 1912, Nr. 53.
- Lévy-Bing A., Duroeux L. und Dogny M.*, Etude du sang chez les syphilitiques traités par le salvarsan. *Ann. des Malad. vénér.* 1912, T. 7, p. 321.
- Lévy-Bing und Féron*, Sur l'élimination urinaire de certains composés arsenicaux. *Ann. des Malad. vénér.* 1923, T. 18, p. 24 und p. 97.
- Lévy-Bing, Lehnhoff-Wyld und Gerbay.* Un nouveau composé arsenical, le sulfarsénol. *Ann. des Malad. vénér.* 1919, T. 14, Nr. 9.
- Lévy-Bing A. und Morin A.*, Traitement du chancre simple par les applications locales de salvarsan. *Gaz. des hôp.* 1912, Nr. 122, p. 1681.
- Lévy-Franckel A.*, L'action des arsénobenzènes sur les organes hématopoiétiques. *La Médecine* 1921, Jg. 3, Nr. 2, p. 129.
- Lewitt M.*, Die Behandlung der Syphilis mit Atoxyl (Sammelreferat). *Ther. Rundsch.* 1908, Bd. 2, Nr. 17, S. 273.
- Lichatscheff A. W.*, Syphilitische Impfschanker am Scrotum eines Kaninchens. *Mosk. med. Journ.* 1922, Nr. 1 bis 2, S. 48.
- Lichtenheld G. und Walker W.*, Über Nagana (Tsetse) und Beschälseuche, insbesondere über Behandlung erkrankter Pferde. *Deutsche tierärztl. Wochenschr.* 1921, Nr. 12, S. 147.
- Lier W.*, Über Abortivkur, Spirochätenreste und kombinierte Behandlung der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1914, Nr. 46, S. 2233, und Nr. 47, S. 2276.
- Lindstedt F.*, Till Frågan om „Salvarsanikterus“. *Svensk. Läkaresällskapets Handlingar* 1921, S. 43.
- Lingard A.¹⁾*, Report on Horse Surra. Bombay, Government Press 1893.
- ²⁾, Summary of further report on Surra. Bombay, Government Press 1894, 1895, 1896, 1897.
- ³⁾, Report on surra in equines, bovines, buffaloes, and canines, together with an account of experiments conducted with the trypanosoma of rats, bandicots, and fish. Bombay, Government Press, 1899.
- Lippmann H.¹⁾*, Über spezifische Stimulation der antikörperbildenden Organe bei Infektionskrankheiten. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 37, S. 1693.
- ²⁾, Studien über die Steigerung der Resistenz und des Antikörpergehaltes durch Knochenmarksreizmittel: Thorium X, Arsenikalien usw. *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.* 1914, Bd. 16, S. 124.
- Livingstone D.*, Arsenic as a remedy for the tsetse bite. *Brit. med. Journ.* 1858, p. 360.
- Lochte*, Argyrie nach 12 Silbersalvarsaninjektionen. *Ther. Halbmonatsh.* 1920, Bd. 34, Nr. 12, S. 334.
- Lockemann G.¹⁾*, Zur Frage der Ausscheidung des Atoxyls durch den Harn. Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn *Prof. Dr. F. Blumenthal* in Nr. 52 (1908) dieser Wochenschrift. *Deutsche med. Wochenschr.* 1909, Nr. 5, S. 209.
- ²⁾, Vergleichende Untersuchungen über die Arsenausscheidung durch den menschlichen Harn nach Injektion verschiedener Arsenikalien (Atoxyl, Arsacetin, Arsenophenylglycin, Salvarsan, Neosalvarsan). *Biochem. Zeitschr.* 1916, Bd. 78, S. 1.
- Lockemann G. und Paucke M.*, Über den Nachweis und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn. *Deutsche med. Wochenschr.* 1908, Nr. 34, S. 1460.
- Loeb J.*, The proteins and colloid chemistry. *Science* 1920, Vol. 52, p. 449.

- Loeffler D.*, Bakterielle Versuche über die Zuverlässigkeit der *Taegesen* Sterilisierungsmethode des Wassers zu Injektionen mit besonderer Berücksichtigung des „Wasserfehlers“ und des „Kochsalzfiebers“. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1916 und Arch. f. Derm. 1916, Bd. 121, S. 25.
- Löffler F.*, Diskussionsbemerkungen in der Sitzung der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft, Berlin, 7. bis 9. April 1914. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 17, S. 888.
- Loeffler F.* und *Rühs K.*, Die Heilung der experimentellen Nagana (Tsetsekrankheit), 1. u. 2. Mitt., Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 34, S. 1361 und 1908, Nr. 1, S. 5.
- Loeffler F.*, *Rühs K.* und *Walter E.*, Die Heilung der experimentellen Nagana (Tsetsekrankheit), 3. Mitt., Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 34, S. 1457.
- Löhe H.*, Über die örtliche Wirkung des Salvarsans bei intraglutäaler Injektion. *Virchows Arch.* 1912, Bd. 207, S. 429.
- Löhlein W.*, Therapeutische Erfahrungen mit Anilinfarbstoffen in der Augenheilkunde. Ther. Halbmonatsh. 1921, Bd. 35, Nr. 18, S. 561.
- Löte J.*, Heilversuche bei Milzbrand. *Orvosi Hetilap.* 1886, Nr. 36 u. 38; ref. Zentralbl. f. Bakt. I., 1887, Bd. 2, S. 189.
- Löwenfeld W.*, Studie über den Verlauf der Lues an der Hand gegen Therapie refraktärer Fälle. Derm. Zeitschr. 1923, Bd. 38, S. 16.
- Löwenstein E.*, Zur Pathologie und Therapie der Mäuse-Nagana. Zeitschr. f. Hyg. 1909, Bd. 63, S. 416.
- Loewy A.* und *Wechselmann W.*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaninjektionen auf die Funktion der Niere, insbesondere bei bestehender Quecksilberintoxikation. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 29, S. 1342.
- Lomholt S.*, Die Zirkulation des Quecksilbers im Organismus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1918, Bd. 126, S. 1.
- Lomholt S.* und *Kissmeyer*, Zur Wirkung des Quecksilbers auf Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 40, S. 1292.
- Long J. H.*, Sodium cacodylate in Syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1911, Vol. 57, p. 23.
- Longo A.*, Sulla cura del Kala-Azar col Salvarsan. Biochimica e Terapia sperimentale 1911, Nr. 5, p. 193.
- Lorentz F.*, Über die Behandlung des Rückfallfiebers mit Neosalvarsan. Zeitschr. f. Hyg. 1920, Bd. 90, S. 281 (auch Inaug.-Diss. Greifswald 1920).
- Lorenz W. F.*, *Loevenhart A. S.*, *Bleckwenn W. J.* und *Hodges F. J.*, The therapeutic use of tryparsamid in neurosyphilis. Journ. Am. med. Ass. 1923, Vol. 80, p. 1497.
- Lorscheid*, Neue Erfahrungen in der Behandlung des Starrkrampfes. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1913, Nr. 37, S. 593.
- Low G. C.* und *Castellani A.*, Report on sleeping sickness from its clinical aspects. Royal Soc. Reports of the Sleeping Sickness Comm. Nr. 2, 1903, p. 35.
- Low G. C.* und *Cockin R. P.*, A case of rat-bite fever treated successfully by injections of novarsenobillon. Brit. med. Journ. 1918, I, p. 203.
- Low G. C.* und *Newham H. B. G.*, Case of trypanosomiasis from Portuguese East Africa apparently cured. Brit. med. Journ. 1922, I, p. 96.
- Lube F.*, Ein Todesfall durch akute Arsenikvergiftung nach Salvarsaninjektion bei einer Nichtluetischen. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 17, S. 946.

- Lucke B. und Kolmer J. A.*, Histologic changes produced experimentally in the central nervous system of monkeys by mercury. Arch. of neur. and psych. 1922, Vol. 8, p. 215 und 1923, Vol. 10, p. 288.
- Lucke B., Kolmer J. A. und Mc Couch G. P.*, Influence of arsphenamine and neoarsphenamine on the epinephrine content of the adrenal glands. Journ. of Pharm and exp. Ther. 1922, Vol. 20, p. 153.
- Lucksch F.*, Über die Behandlung der akuten Infektionskrankheiten mit Salvarsan. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20, S. 701.
- Luthlen F.*, Die experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13, S. 495.
- Luthlen F. und Mucha V.*, Die experimentelle und klinische Analyse des „Salvarsanfeibers“. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 23, S. 924.
- Lumière A.*, Rôle des colloïdes chez les êtres vivants. Essais de biocolloïdologie. Paris 1921, Masson.
- Lumière A. und Chevrotier J.*, Sur un procédé simple et inoffensif permettant d'éviter le choc anaphylactique. C. r. Ac. des Sc. 1920, T. 171, p. 741.
- Lumière A. und Couturier H.*, Sur le choc provoqué par l'introduction de substances insolubles dans la circulation. C. r. Ac. des Sc. 1920, T. 171, p. 1172.
- Luquet A.¹⁾*, Sur la toxicité d'un glucoside arsenical: le diglucoside-dioxydiaminoarsénobenzol. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 87, p. 1020.
- ²⁾, Action sur le sang du diglucosidedioxydiaminoarsénobenzène. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 87, p. 1163.
- Lurz R.*, Heilungsversuche mit Salvarsan bei Schlafkrankheit. Arch. f. Schiff- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 355 und 1919, Bd. 23, S. 308.
- Lutz W.*, Zur Kenntnis der gegen Salvarsan refraktären Syphilis. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38, S. 838.
- Macallum A. D.¹⁾*, Examination of neoarsphenamine I. Journ. Am. chem. soc. 1921, Vol. 43, p. 643.
- ²⁾, Examination of neoarsphenamine II. The constitution of the french drugs. Journ. of the American chem. Soc. 1922, Vol. 44, p. 2578.
- Macallum B.*, The trypanocidal activity of arsphenamin, neoarsphenamin and sodium arsphenamin. Urol. and cut. review 1922, Vol. 26, p. 293.
- Machado A. und Leite A. E. A.*, Forschungen über die Wirkung des kolloidalen Wismut-sulfids. Brazil-med. 1922, Vol. I, p. 195.
- Maclean H.*, Experimental work on jaundice. Brit. med. Journ. 1921, II., p. 944.
- Maerz F.*, Über eine durch Neosalvarsan ausgelöste „Grippeencephalitis“ und drei weitere Salvarsanschädigungen. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14, S. 424.
- Magalhães A. de¹⁾*, Etude au point de vue thérapeutique de la perméabilité meningée dans la trypanosomiase humaine. 15e Congr. int. de Méd. Lisbonne 1906, f. 2, p. 304.
- ²⁾, Sur le traitement des rats infectés par le Trypanosoma gambiense au moyen de l'acide arsénieux et du trypanroth. Archivos do Real Instituto bacteriologico Camara Pestana Lisabonn, 1907, T. 1, p. 171.
- ³⁾, De l'action des composés arsénicaux et du vert brillant sur le trypanosoma gambiense et le trypanosoma brucei. Archivos do R. Instituto bacteriologico Camara Pestana 1907, Vol. 1, p. 319.
- Magian A. C.*, Salvarsanprophylaxe der Syphilis. Bull. de l'acad. de méd. 1919, T. 81, p. 675.

- Maie S.*, Salvarsanwirkungen. Nach Untersuchungen an der experimentellen Staphylokokkeninfektion des Kaninchens. Zeitschr. f. Hyg. 1923, Bd. 97, S. 99.
- Maiye M.*, Urinuntersuchungen bei Syphilitikern, die mit verschiedenen Salvarsanpräparaten japanischer Herkunft behandelt waren. Hifukwa, Hitsunyodwa Zasshi 1917, Vol. 17, p. 67.
- Mameli E.* und *Ciuffo G.*, L'aspirochyl (Para-aminofenilarsinato di mercurio) e la sua azione curativa. Clinica med. ital. 1909, Vol. 48, p. 339, und Bolletino della Soc. med.-chir. di Pavia 1908, Vol. 12, p. 145, und 1909, Vol. 13, p. 339.
- Mameli E.* und *Patta A.*¹⁾, Sull' acido para-iodofenilarsinico e sull' ioduro di para-iodofenilarsenico. Boll. della Soc. Med.-Chir. di Pavia 1909, Sitzung vom 8. Jan. — — ²⁾, Dell' acido para-iodofenilarsinico e di alcuni suoi derivati. Arch. di Farm. sperim. e Sc. aff. 1909, Vol. 8, p. 395; 1911, Vol. 11, p. 475, und 1911, Vol. 12, p. 1.
- Manson P.*, My experiences of trypanosomiasis in Europeans and its treatment by Atoxyl and other drugs. Ann. of trop. Med. and Parasit. 1908, Vol. 2, p. 49.
- Manson P.* und *Daniels C. W.*, Case of trypanosomiasis. Brit. med. Journ. 1903, I, p. 1249.
- Manson-Bahr P.*¹⁾, The intravenous use of acetylaminophenyl salt of antimony (Stibenyl) in the treatment of human trypanosomiasis and Kala-azar. Lancet 1920, II, Nr. 5056, p. 178.
- ²⁾, Treatment of human trypanosomiasis and Kala-azar by intravenous injections of acetyl-p-aminophenyl-stibiate of sodium. Brit. med. Journ. 1920, II, p. 235.
- Manouélian Y.*, Recherches histo-microbiologiques sur la paralysie générale. Existence du tréponème dans la cytoplasme des cellules nerveuses de l'écorce cérébrale. C. r. Ac. des Sc. 1922, T. 174, p. 1134.
- Manteufel*, Studien über die Trypanosomiasis der Ratten mit Berücksichtigung der Übertragung unter natürlichen Verhältnissen und der Immunität. Arb. Kais. Ges.-Amt 1909, Bd. 33, S. 46.
- Marchal E.*¹⁾, Du traitement de la dourine par les cacodylates. Recueil de Med. vétér., 1903, 8e Série, T. 10, p. 230.
- ²⁾, La dourine et son traitement. Recueil de Méd. vétér. 1904, T. 81, p. 231.
- Maréchal H.*, De l'emploi des methylarsinates de soude à hautes doses en médecine. Rev. de méd. 1921, T. 38, p. 255.
- Margulies M. N.*¹⁾, Der Einfluß ungenügender Salvarsandosen im Tierversuch in Zusammenhang mit den Grundlagen der Chemotherapie. Russky Wratsch 1910, S. 1479.
- ²⁾, Über die Anwesenheit von spezifischen Antikörpern im Serum der mit Salvarsan behandelten Tiere. Russky Wratsch 1912, Nr. 19, S. 641.
- Marie A.*, *Levaditi C.* und *Banu C.*, Transmission expérimentale du tréponème de la paralysie générale (virus neurotrope) par contact sexuel. C. r. Ac. des Sc. 1920, T. 170, p. 1021.
- Marinesco G.*, De l'emploi des injections de serum salvarsanisé „in vivo“ et „in vitro“ sous l'arachnoïde spinale et cérébrale dans le tabès et la paralysie générale. C. r. Soc. de Biol. 1914, T. 76, p. 211.
- Marinesco G.* und *Minea J.*¹⁾, Infectiosité du liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale juvénile. C. r. Acad. des Sc. 1914, T. 159, p. 287.
- — ²⁾, Nouvelles recherches sur le traitement de la paralysie générale par l'injection de sérum salvarsanisé „in vitro“ sous l'arachnoïde cérébrale. C. r. Soc. de Biol. 1914, T. 76, p. 672.

- Marischler J.* und *Schneider N.*, Die Wirkung subkutaner Salvarsaninjektionen auf den Stoffwechsel. *Lwowski Tygodnik Lekarski* (Lemberg) 1912, Bd. 7, p. 63 u. 81.
- Marks L. H.*¹⁾, Fütterung von Mäusen mittels Magensonde. *Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exp. Ther.*, Frankfurt a. M. 1908, H. 4, S. 29.
- ²⁾, Stomach feeding in mice. *Journ. of exp. Med.* 1908, Vol. 10, p. 204.
- ³⁾, Über einen arsenfesten Bakterienstamm. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1910, Orig., Bd. 6, S. 293.
- ⁴⁾, Über die Wirkung des Dioxydiaminoarsenobenzols auf die experimentelle Vakzineinfektion des Kaninchens. *Münch. med. Wochenschr.* 1910, Nr. 50, S. 2619.
- Marras F. M.*, Salvarsan gegen experimentelle Tollwut. *Zentralbl. f. Bakt.* 1914, I., Orig., Bd. 70, S. 190.
- Marschalkó Th. v.*¹⁾, In welcher Konzentration sollen wir die Cl Na-Lösung zu unseren intravenösen Salvarsaninjektionen benutzen? *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 12, S. 546.
- ²⁾, Ein Fall schwerer Intoxikation (Arsen?) im Anschluß an eine intravenöse Salvarsaninjektion, nebst weiteren Bemerkungen über die Entgiftung dieser letzteren. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 37, S. 1702.
- ³⁾, Über Neosalvarsan. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912, Nr. 34, S. 1585.
- Marschalkó Th., v.* und *Veszprémi D.*¹⁾, Histologische und experimentelle Untersuchungen über den Salvarsantod. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912, Nr. 26, S. 1222.
- ²⁾, Histologische und experimentelle Studien über den Salvarsantod. *Arch. f. Derm.* 1912, Bd. 114, S. 589.
- Marshall C. F.* und *Shera A. G.*, The treatment of cases of syphilis having a persistent positive Wassermann reaction. *Lancet* 1921, I., p. 1299.
- Marshall C. H.*¹⁾, Treatment of sleeping sickness by salvarsanized serum. *Brit. med. journ.* 1920, I., p. 702.
- ²⁾, A new method of treatment of trypanosomiasis. *Transact. Roy. Soc. of trop. Med. and Hyg.* 1921, Vol. 15, p. 10.
- ³⁾, A paper on a new method of treatment of human trypanosomiasis. *Journ. of trop. Med. and Hyg.* 1921, Vol. 24, p. 265.
- Marshall C. H.* und *Vassallo S. M.*, Further report on the treatment of sleeping sickness. *Brit. med. Journ.* 1921, I, p. 773.
- Martin E. H.*, Salvarsan in the treatment of syphilis and pellagra. *Memphis medical Monthly* 1913, Januar.
- Martin G.* und *Leboeuf*¹⁾, Sur le traitement de la trypanosomiose humaine. *Bull. Soc. Path. exot.* 1908, T. 1, p. 508.
- ²⁾, Sur l'emploi de l'atoxyl seul dans le traitement de la trypanosomiose humaine. *Bull. Soc. Path. exot.* 1908, T. 1, p. 624.
- Martin G.* und *Ringebach*¹⁾, Premiers resultats du traitement de la trypanosomiose humaine par l'arsénophénylglycine. *Bull. Soc. Path. exot.* 1910, T. 3, p. 222.
- ²⁾, Sur le traitement de la maladie du sommeil par l'émétique d'aniline seul ou associé à l'atoxyl. *Bull. Soc. Path. exot.* 1910, T. 3, p. 228.
- Martin L.*, Conq nouveaux cas de trypanosomiose chez les blancs. *Ann. de l'Inst. Past.* 1907, T. 21, p. 161.
- Martin L.* und *Darré H.*¹⁾, Trypanosomiose chez les blancs. *Bull. Soc. Path. exot.* 1908, T. 1, p. 569.
- ²⁾, Résultats éloignés du traitement dans la trypanosomiose humaine. *Bull. Soc. Path. exot.* 1910, T. 3, p. 333.

- Martin L.*, und *Darré H.*³⁾, Documents sur la trypanosomiase humaine. Bull. Soc. Path. exot. 1914, T. 7, p. 711.
- Martin L.*, *Darré H.* und *Dumas J.*, Sur un cas de fièvre intermittente trypanosomiasique causée par un parasite atoxyl-résistant. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1914, T. 30, p. 49.
- Martin L.*, *Darré H.* und *Géry L.*, Sur les accidents dus à l'arsénobenzol. Importance des lésions nerveuses antérieures. Instabilité des médicaments arsénicaux organiques. Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1914, T. 30, p. 215.
- Martinescu G.*, Beiträge zum Studium der Arsenotherapie der Syphilis mit Neoarsenobenzol „Sanar“. Spitalul, 1921, Vol. 41, p. 131.
- Martius K.*, Über die lokalen Wirkungen von Ehrlich-Hata 606 (Salvarsan) am Orte der Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 51, S. 2678, und Nr. 52, S. 2768.
- Masucci P.*, The stability of arsphenamine solution. Am. Journ. of Pharm. 1922, Vol. 94, p. 338.
- Mathieu L.*¹⁾, Bilans d'élimination de l'arsenic des arsénobenzènes par les voies intestinale et urinaire. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 86, p. 1029.
- ²⁾, Bilans d'élimination de l'arsenic des cacodylates par les voies intestinale et urinaire. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 87, p. 171.
- ³⁾, Bilans d'élimination de l'arsenic dans les urines et les fèces après injections intraveineuses de composés arsenicaux de la série cacodylique et de la série arsénobenzolique. Rev. méd. de l'est. 1922, T. 50, p. 713.
- Mathis C.* und *Léger M.*, Traitement du Surra de l'Indochine par l'arsénophénylglycine d'Ehrlich. Bull. Soc. Path. exot. 1911, T. 4, p. 403.
- Matsumoto S.* und *Adachi Y.*, Über die Primärsklerose bei der Rattenbißkrankheit des Kaninchens. Acta Dermatologica, Inst. dermatosyphil. Univers. imp. Kyoto, 1923, Vol. 1, p. 403.
- Matzenauer R.*, Durch Alkaliabgabe des Glases bedingte toxische Nebenwirkungen nach intravenösen Salvarsaninjektionen („Glasfehler“). Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 11, S. 906.
- Mayer H.*, Salvarsan und Hämolyse. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 21, S. 983.
- Mayer M.*¹⁾, Klinische Beobachtungen an der Krankenabteilung des Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1916, Bd. 20, S. 471.
- ²⁾, Über orale Behandlung und Prophylaxe der Trypanosomenkrankheiten mit „Bayer 205“. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 702.
- ³⁾, Über das neue Trypanosomenheilmittel „Bayer 205“ und seine Bedeutung für die chemotherapeutische Forschung. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 1835.
- Mayer M.* und *da Rocha-Lima H.*, Zum Verhalten von Schizotrypanum cruzi in Warmblütern und Arthropoden. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1914, Bd. 18, Beiheft 5, S. 101.
- Mayer M.*, *Zeiss H.*, *Giemsa* und *Halberkann*, Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittels „Bayer 205“ im Blute. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1922, Bd. 26, S. 140.
- Mayr L.*, Zur Atoxyltherapie bei Maul- und Klauenseuche der Rinder. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1911, Nr. 47, S. 851; Nr. 48, S. 869; Nr. 49, S. 890.
- Mayrhofer*, Zur Kenntnis der Salvarsantherapie. Inaug.-Diss. Heidelberg 1914.
- Mazza S.* und *Matta C.*, Consideraciones sobre la curacion de un caso de condiloma acuminado por el emético intravenoso. Prensa med. argentin. 1917, 10. Nov.

- Mehrtens H. G.*, Rectal injection of massive doses of neo-arsphenamin. Journ. of the Am. med. ass. 1921, Vol. 76, S. 574.
- Mehrtens H. G. und Mc Arthur C. G.¹⁾*, Arsenic penetration of the meninges during the treatment of neurosyphilis. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1919, Vol. 16, p. 99.
- — ²⁾, Therapy of neurosyphilis judged by arsenic penetration of meninges; Methodes of treating neurosyphilis. Arch. of Neurology und Psychiatry 1919, Vol. 2, p. 369.
- Meirowsky und Hartmann*, Beeinflussung der Symptome eines hereditär syphilitischen Säuglings durch das Serum von Patienten, die mit *Ehrlichs* Arsenobenzol vorbehandelt waren. Med. Klin. 1910, Nr. 40, S. 1572.
- Meirowsky und Kretzmer*, Die Salvarsantherapie der Syphilis. In Praktische Ergebnisse auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 3, S. 444, Wiesbaden 1914, *Bergmann*.
- Meneghetti E.*, Azione comparata dell'avvelenamento acuto da vari composti arsenicali. Arch. di scienze biol. 1920, Vol. 1, p. 273.
- Menze H.*, Überluetische Rezidivexantheme unter Salvarsan- bzw. Salvarsan-Quecksilberbehandlung und die Beeinflussung der herrschenden Ansichten über die Wassermannreaktion und Allergie bei Syphilis durch eine Theorie der Entstehung dieser Rezidivexantheme. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 40, S. 1290.
- Merkuriew W. A.*, Arsennachweis im Harn nach der Anwendung von Salvarsan. Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16, S. 588.
- Mesnil F. und Brimont E.¹⁾*, Sur l'action de l'émétique dans les trypanosomiasés. Bull. Soc. Path. exot. 1908, T. 1, p. 44.
- — ²⁾, Essais de prévention contre les infections à trypanosoma gambiense. Bull. Soc. Path. exot. 1908, T. 1, p. 210.
- — ³⁾, Sur la valeur curative de l'émétique dans les diverses trypanosomiasés. Bull. Soc. Path. exot. 1908, T. 1, p. 213.
- — ⁴⁾, Sur les propriétés des races de trypanosomes résistantes à l'atoxyl et aux serums. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 637.
- — ⁵⁾, Sur une race de trypanosomes résistante à l'émétique et sur l'évaluation in vitro de sa résistance. C. r. Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 820.
- — ⁶⁾, Sur les propriétés des races de Trypanosomes résistantes aux médicaments. Ann. de l'Inst. Past. 1908, T. 22, p. 856.
- Mesnil F. und Kérandel J.*, Sur l'action préventive et curative de l'arsénophénylglycine dans les trypanosomiasés expérimentales et en particulier dans les infections à Tr. gambiense. Bull. Soc. Path. exot. 1909, T. 2, p. 402, und 1910, T. 3, p. 732.
- Mesnil F. und Motais F.*, Sur l'action trypanocide in vivo d'un dérivé (OK₁) du diaminoarsénobenzène. Bull. Soc. Path. exot. 1915, T. 8, p. 32.
- Mesnil F. und Nicolle M.¹⁾*, Traitement des trypanosomiasés par les „couleurs de benzidine“. IIe partie. Ann. de l'Inst. Past. 1906, T. 20, p. 513.
- — ²⁾, Traitement des infections expérimentales à trypanosoma gambiense. Ann. de l'Inst. Past. 1907, T. 21, p. 946.
- Mesnil F., Nicolle M. und Aubert P.*, Recherches sur le traitement des infections expérimentales à trypanosoma gambiense. Ann. de l'Inst. Past. 1907, T. 21, p. 1.
- Messerschmidt Th.*, Die chemotherapeutische Beeinflussung der Hühnerspirochätenkrankheit durch die im Handel befindlichen Jodpräparate. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913, Orig., Bd. 15, S. 293.
- Messmer J.*, Die Bedeutung des Vanadins in der Therapie. Chemiker-Zeitung 1920, Bd. 44, S. 705.

Metschnikoff E., Sur la prophylaxie de la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1907, T. 21, p. 753.

Metschnikoff E. und Roux E.¹⁾, Etudes expérimentales sur la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1903, T. 17, p. 809; 1904, T. 18, p. 1 und 657; 1905, T. 19, p. 673; 1906, T. 20, p. 785.

— — ²⁾, Über die experimentelle Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 50, S. 943.

Meyer K. F., Note on the chemotherapeutic treatment of biliary fever in dogs. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig., Bd. 13, S. 231.

Michaelis L.¹⁾, Über die Anwendung des *Ehrlich-Hataschen* Syphilismittels in neutraler Suspension. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 30, S. 1401.

— ²⁾, Die subkutane Anwendungen des *Ehrlich-Hataschen* Syphilispräparates. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33, S. 1531.

— ³⁾ Die *Ehrlich-Hata*-Behandlung in der inneren Medizin. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 49, S. 2278.

— ⁴⁾, Die Abhängigkeit der Wirkung der Chininalkaloide auf Bakterien von der Alkalität. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7, S. 321.

Michaelis L. und Dernby K. G., Der Einfluß der Alkalität auf die Wirksamkeit der Chinaalkaloide. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1922, Orig., Bd. 34, S. 194.

Micheli F. und Quarelli G., Primi tentativi di terapia della sifilide col salvarsan; l'influenza del preparato sulla reazione di *Wassermann*. Giorn. di R. Accad. di Med. di Torino 1910, Nr. 5/7.

Miedreich F.¹⁾, Die Begleiterscheinungen des Salvarsans in seinen verschiedenen Anwendungsformen. Inaug.-Diss. Jena 1913.

— ²⁾, Klinischer und tierexperimenteller Beitrag zur Toxikologie des Salvarsans. Derm. Zeitschr. 1913, Bd. 20, S. 393.

Miessner H.¹⁾, Die Ursache für die giftige Wirkung saurer Salvarsanlösungen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 11, S. 491.

— ²⁾ Die Ursache für die giftige Wirkung saurer Salvarsanlösungen und Heilversuche mit Arsenophenylglycin und Salvarsan (*Ehrlich-Hata* 606) bei Maul- und Klauen-seuche. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1911, Bd. 37, S. 602.

— ³⁾, Über die Infektiosität von Organteilen rotziger Pferde und die Komplement-bindungsreaktion beim Meerschweinchen sowie einige Heil- und Immunisierungsversuche. Zentralbl. f. Bakt. I, 1912, Orig., Bd. 64, S. 121.

Miguens J., Trois cas de mort par le salvarsan. Thèse, Genf 1920.

Milian G.¹⁾, Les morts de 606. Paris médical 1912, T. 2, Nr. 14.

— ²⁾, L'adrénaline antagoniste du salvarsan. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1913, p. 436.

— ³⁾, La crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse du salvarsan sont empêchées ou guéries par l'adrénaline. Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris 1914, T. 30, p. 224.

— ⁴⁾, Administration de l'épinephrine. Paris med. 1918, T. 8, p. 81.

— ⁵⁾, A propos des ictères para-arsénicaux. Paris med. 1921, T. 11, p. 43.

— ⁶⁾, La crise nitritoïde. Ann. des malad. vénér. 1921, T. 16, p. 1.

— ⁷⁾, Prophylaxe und Heilung der Nitritvergiftung (Salvarsan). Rev. med. de Sevilla 1921, Vol. 40, p. 8.

— ⁸⁾, Les injections sous-cutanées d'arsénobenzol exposent aux mêmes accidents que les injections intraveineuses. Bull. et mêm. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1922, T. 38, p. 232.

- Milian G.*⁹⁾, Biotropisme palustre par le novarsénobenzol. Ann. des malad. vénér. 1922, T. 17, p. 1.
- ¹⁰⁾, Accidents de los arsenobenzoles. Progresos de la clinica 1922, T. 24, p. 190.
- Milian, Girault und Duret*, Toxicité du néosalvarsan. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syphiligr. 1913, p. 272.
- Mills C. H.*, Arseno-benzol in the treatment of syphilis. Brit. Journ. of Dermat. and Syph. 1923, Vol. 35, p. 181 u. 181.
- Minet J.*¹⁾, Les injections novarsenicales sous-cutanées quotidiennes. Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris 1920, T. 44, p. 1475.
- ²⁾, Behandlung der Syphilis während aller ihrer Perioden durch tägliche subkutane Neosalvarsaninjektionen. El siglo med. 1921, Vol. 68, p. 797.
- Mistiaen*, Le sérum hyperglycosé et les injections intraveineuses d'arsénobenzènes. Scalpel. 1922, T. 75, p. 1213.
- Möller M.*, Salvarsan. Während eines Jahres gesammelte Erfahrungen, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 3, S. 114, und Hygiea 1912, Bd. 74, S. 633.
- Mokrzecki*, Zur Salvarsanbehandlung des Milzbrandes. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 1089.
- Moldovan J.*, Über die Wirkungsart des Atoxyls, Salvarsans und des Menschenserums bei der experimentellen Naganainfektion. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1914, Orig., Bd. 21, S. 481.
- Molnár B. jun.*, Zur Salvarsantherapie der Lungengangrän. Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 255.
- Monfort F.*, Essais de traitement des trypanosomiasis expérimentales par l'arséno-phénylglycine. Bull. Soc. Path. exot. 1913, T. 6, p. 588.
- Montpellier J.*, Essai de traitement du paludisme par le luargol (102 de *Danysz*). Paris med. 1917, T. 7, p. 498.
- Moody A. M.*, Symptoms following injection of Neosalvarsan. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 67, p. 1757.
- Moore B., Nierenstein M. und Todd J. L.*¹⁾, A note on the therapeutics of trypanosomiasis. Ann. of trop. Med. 1907/08, Vol. 1, p. 161.
- — ²⁾, Concerning the treatment of experimental trypanosomiasis. Part. I. Ann. of trop. med. and Parasitol. 1907/08, Vol. 1, p. 275.
- — ³⁾, On the treatment of trypanosomiasis by atoxyl (an organic arsenical compound) followed by a mercuric salt (mercuric chloride) being a bio-chemical study of the reaction of a parasitic protozoon to different chemical reagents at different stages of its lifehistory. Biochemical Journ. 1907, Vol. 2, p. 300.
- — ⁴⁾, The treatment of trypanosomiasis. Transactions of Soc. of trop. med. 1907/08, p. 14.
- — ⁵⁾, Notes on the effects of therapeutic agents on trapanosomes in respect to a) acquired resistance of the parasites to the drug, and b) changes in virulence of the strains after escape from the drug. Ann. of trop. Med. and Parasit. 1908, Vol. 2, p. 221.
- — ⁶⁾, Concerning the treatment of experimental trypanosomiasis. Part. II. Ann. of tropic. Med. and Parasit. 1908, Vol. 2, p. 265.
- Moore E. J.*, On the beneficial effects of sodium arseniate employed hypodermically in tsetse-fly disease in cattle. Lancet 1904, II., p. 15.
- Moore J. E. und Foley F. E. B.*, Serious reactions from the salvarsan and diarsenol brands of arsphenamin. Arch. of Derm. and Syph. 1920, Vol. 1, p. 25.

- Moore J. E.* und *Keidel A.*¹⁾, Dermatitis and allied reactions following the arsenical treatment of syphilis. Arch. of intern. Med. 1921, Vol. 27, p. 716.
- — ²⁾, Stomatitis and aplastic anemia due to neoarsphenamin. Arch. of Derm. and Syph. 1921, Vol. 4, p. 169.
- Morel A.* und *Mouriquand G.*¹⁾, Recherches expérimentales sur le neurotropisme du salvarsan. Lyon méd. 1913, Nr. 6.
- — ²⁾, Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris 1914, T. 30, p. 402.
- Morel A.*, *Mouriquand G.* und *Policard A.*, Recherches expérimentales sur les agents chimiothérapiques. Action comparée du „606,, et du sublimé (à doses toxiques) sur le foie et le rein. Journ. de Phys. et de Path. gén. 1912, T. 14, p. 798.
- — — ²⁾, Recherches sur les agents chimiothérapiques. Action du 606 à doses thérapeutiques sur le foie et sur les principaux organes. Journ. de Physiol. et de Path. gén. 1913, T. 15, p. 141.
- Moretti A.*, Contributo allo studio dell'influenza dell' arsenobenzolo sulle variazioni leucocitarie nel sangue di ammalati affetti da forme nervose e mentali. Rivista di Patol. nervosa e mentale. 1912, Vol. 17, Nr. 1.
- Morgan G. T.*, Organic compounds of arsenic and antimony. London, New York, Bombay und Kalkutta 1918, *Longmans, Green & Co.*
- Morgenroth J.*, Über innere Desinfektion. Ther. Monatsh. 1912, Bd. 26, Nr. 2, S. 95.
- Morgenroth J.* und *Halberstädter L.*¹⁾, Über die Beeinflussung der experimentellen Trypanosomeninfektion durch Chinin. Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akademie d. Wissensch. 1910, Bd. 38, S. 732.
- — ²⁾, Über die Beeinflussung der experimentellen Trypanosomeninfektion durch Chinin und Chininderivate. Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akademie d. Wissensch. 1911, Bd. 2, S. 30.
- — ³⁾, Über die Heilwirkung von Chininderivaten bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1558.
- — ⁴⁾, Zur Kenntnis der Arzneifestigkeit der Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 237.
- Morgenroth J.* und *Rosenthal F.*¹⁾, Über die Wirkung des Antimons bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 2, S. 83.
- — ²⁾, Experimentell-therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen. I. Über die Wirkung des Kaliumantimonyltartrats auf die Trypanosomeninfektion der Mäuse. Zeitschr. f. Hyg. 1911, Bd. 68, S. 418.
- — ³⁾, Experimentell-therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen. II. Über die Beeinflussung der Antimonwirkung bei experimenteller Trypanosomeninfektion durch Kaliumhexatantalat. Zeitschr. f. Hyg. 1911, Bd. 68, S. 506.
- — ⁴⁾, Experimentell-therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen. III. Arzneifestigkeit der Trypanosomen gegenüber Verbindungen der Hydrocupreinreihe. Zeitschr. f. Hyg. 1912, Bd. 71, S. 501.
- Morgenroth* und *Tugendreich*, Zur Chemotherapie der Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 8, S. 367.
- Moses F.*, Der heutige Stand der Atoxylbehandlung der Syphilis unter Mitteilung eigener Beobachtungen. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 29, S. 929.
- Mouchet R.* und *Dubois A.*¹⁾, Note sur le traitement des trypanosomiasés animales. Bull. Soc. Path. exot. 1913, T. 6, p. 533.
- — ²⁾, Essais thérapeutiques dans la trypanosomiasé humaine. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, Beih. 3.

- Mouneyrat A.¹⁾*, Arsénic et syphilis. Journ. de Méd. interne 1910, Nr. 26 u. Nr. 28.
- ²⁾, De la toxicité des arsénos employés en thérapeutique. C. r. Acad. de Sc. 1921, T. 154, p. 284.
- ³⁾, De la toxicité du dioxydiaminoarsénobenzol. Journ. de Méd. interne 1912, T. 16, Nr. 4, p. 31.
- Moussu G.¹⁾*, Du diagnostic clinique différentiel des maladies à pissement de sang. Traitement de la piroplasmose bovine française. Recueil méd. vét. 1912, p. 77.
- ²⁾, Sur le traitement de la piroplasmose bovine. Presse vétér. 1913, p. 10.
- Much H. und Schmidt H.*, Über Lipoidantikörper und Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 20, S. 552.
- Mucha V.*, Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 27, S. 963 und Nr. 28, S. 1012.
- Mucha V. und Ketron L. W.*, Über Organveränderungen bei mit Salvarsan behandelten Tieren. Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 38, S. 2379; Nr. 44, S. 2844, und Nr. 45, S. 2909.
- Mühlens P.¹⁾*, Über Fleckfieber und Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 44, S. 2183, und Nr. 45, S. 2228.
- ²⁾, Arsalytbehandlung, besonders beim Rückfallfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 37, S. 1167.
- Mühlens P. und Gelhaar F.*, Über Arsalytbehandlung, insbesondere bei Syphilis und Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 146.
- Mühsam H.*, Versuche mit dem Boehmschen Schnelldestillator (Hysan) und die Salvarsanresistenz der Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 28, S. 1327.
- Müller F., Schöller W. und Schrauth W.*, Zur Pharmakologie organischer Quecksilberverbindungen. Ein Beitrag zur Wirkung der Metallgifte. Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 33, S. 381.
- Müller G.*, Experimentelle Untersuchungen über den Nachweis des Salvarsans in forensischen Fällen, anschließend an einen Selbstmordfall von Strychninvergiftung, bei dem auch die Einwirkung von Salvarsan in Frage kam. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1915, Bd. 49, S. 48.
- Müller H.¹⁾*, Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 15, S. 547.
- ²⁾, Weitere Versuche der Syphilisbehandlung mit Wismut. II. Mitt., Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48, S. 1659.
- ³⁾, Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, Bd. 7, S. 289.
- ⁴⁾, Wismutbehandlung der Syphilis. Ugeskrift f. Laeger 1922, Bd. 84, S. 1547.
- Müller H., Blass und Kratzeisen*, Experimentelles, Mikroskopisches und Klinisches zur Wismutbehandlung bei Syphilis (Nadisan-Kalle) (III. Mitt.). Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20, S. 625.
- Müller J. und Simons H.*, Der Einfluß des Hungers auf den Verlauf einer Trypanosomeninfektion (Nagana). Zeitschr. f. Biol. 1919, Bd. 70, S. 231.
- Müller P. Th.*, Über den Bakteriengehalt des in den Apotheken erhältlichen destillierten Wassers. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 51, S. 2739.
- Müller R.*, Über die Versuche zur Behandlung der Trypanosomenkrankheiten mit Farbstoffen und deren allgemeine theoretische Bedeutung für medikamentöse Therapie. Med. Klin. 1907, Nr. 39, S. 1173.

- Mulzer P.*, Zur Kasuistik der Frühbehandlung der Syphilis mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 14, S. 649.
- Mulzer und Bleyer*, Studien über die chemotherapeutische Wirkung gewisser Quecksilberpräparate auf die experimentelle Hodensyphilis der Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 41, S. 1163.
- Murphy J. B.*, The arsenical treatment of syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1910, Vol. 55, p. 1113.
- Muto K.*, Über die Giftigkeit des Atoxyls. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 494.
- Muto K. und Sanno Y.*, Über die Ausscheidung des Arsens nach der intramuskulären Injektion des Dioxydiamidoarsenobenzols. Ther. Monatsh. 1911, Bd. 25, Nr. 10, S. 599.
- Myers C. N.*¹⁾, Determination and distribution of arsenic in certain body fluids after the injection of arsenobenzol, salvarsan and neosalvarsan. Public Health Rep. 1919, Vol. 34, p. 881.
- ²⁾, Salvarsan (arsphenamine) administration and its relation to the pharmacist. Practical Druggist 1919, September.
- ³⁾, Development of the chemotherapy of organic arsenicals and the related physical phenomena. Journ. of Lab. and clin. Med. 1921, Vol. 7, p. 1.
- ⁴⁾, The synthesis of arsphenamine and a study of some of its intermediate derivatives. Journ. of laborat. and clin. med. 1921, Vol. 7, p. 151 und 215.
- ⁵⁾, Silver salvarsan, qualitative and quantitative studies. Am. Journ. of syphilis 1922, Vol. 6, p. 111.
- ⁶⁾, Argyria and its relation to silver therapy. Am. Journ. of Syphilis 1923, Vol. 7, p. 125.
- Myers C. N. und Corbitt H. B.*, Toxicity and trypanocidal activity of tartrobismuthate and its relation to the treatment of syphilis. Am. Journ. of Syphilis 1923, Vol. 7, p. 352.
- Myers C. N. und du Mez A. G.*, Qualitative und quantitative tests for arsphenamine and neoarsphenamine. U. S. Public Health Reports 1918, Vol. 33, p. 1003.
- Myttenaere F., de*, Les arsénobenzènes, leur composition, leur toxicité. Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique. Séance du 26 mars 1921.
- Nagelschmidt*, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag *Lesser*. Ver. f. inn. Med., Berlin, 1. Juli 1907, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 32, S. 1314.
- Nally W. G., Mc*, The retention of arsenic in the organs. Journ. Am. Chem. Soc. 1917, Vol. 39, p. 826.
- Napoli F., de*, Sul valore profilattico del salvarsan. Giorn. di Med. mil. 1911, September.
- Nardelli L.*, Di alcune serie tossiche di neosalvarsan. Giorn. ital. delle Mal. ven. e della pelle, Vol. 63, 1922, Nr. 3, p. 839.
- Navarro-Martin A.*¹⁾, Traitement des trypanosomiasés expérimentales par les acides arséniques. C. r. Soc. Biol. 1921, T. 85, p. 976.
- ²⁾, Sur l'emploi de l'aminophénolarsinate de soude dans le traitement des trypanosomiasés. Ann. de l'Inst. Past. 1922, T. 36, p. 38.
- Navarro-Martin A. und Stefanopoulo G. J.*¹⁾, Action de l'aminophénolarsinate de soude (189) sur les trypanosomiasés expérimentales du cobaye. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 86, p. 702.
- — ²⁾, Action de l'aminophénolarsinate de soude (189) sur les trypanosomiasés expérimentales du cobaye. Ann. de l'Inst. Past. 1922, T. 36, p. 619.

- Nawrotzki N.*, Wirkung des Salvarsans bei Hundepiroplasmose. Westnik obschestwenoj Weterinarii 1912, Nr. 23.
- Neame H. und Bury F. W.*, The aqueous humour and novarsenobenzol. An experimental investigation into the composition of the aqueous humour and some of the organs of rabbits, after intravenous injection of novarsenobenzol. Transact. ophthalm. Soc. of the United Kingdom 1922, Vol. 42, p. 163.
- Neergaard K. v.*, Bestimmung des molekular gelösten Silbers und seines Ionisationsgrades in Gegenwart von kolloidem Silber bei einigen therapeutischen Silberpräparaten mit Angabe einer potentiometrischen Methode. (Zugleich ein Beitrag zur Konstitution des Silbersalvarsans). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 100, S. 162.
- Neisser A.*¹⁾, Meine Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 38, S. 1369, und Nr. 39, S. 1431.
- ²⁾, Atoxyl bei Syphilis und Framboesie. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 38, S. 1521 und Nr. 43, S. 1774.
- ³⁾, Ein Beitrag zur Lehre von der Kaninchensyphilis. Derm. Zeitschr. 1908, Bd. 15, S. 73.
- ⁴⁾, Über die Verwendung des Arsazetins (*Ehrlich*) bei der Syphilisbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 35, S. 1500.
- ⁵⁾, Bericht über die unter finanzieller Beihilfe des Deutschen Reiches während der Jahre 1905 bis 1909 in Batavia und Breslau ausgeführten Arbeiten zur Erforschung der Syphilis. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt 1911, Bd. 37.
- ⁶⁾, Über das neue *Ehrlich'sche* Mittel. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 26, S. 1212.
- ⁷⁾, Über das Arsenophenylglycin und seine Verwendung bei der Syphilisbehandlung. Arch. f. Derm. 1915, Bd. 121, S. 579.
- Neisser A. und Baermann G.*, Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. II. Mitt., Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 19, S. 748.
- Neisser A., Baermann G. und Halberstädter*¹⁾, Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. III. Mitt., Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 1, S. 1; Nr. 2, S. 49, und Nr. 3, S. 97.
- — ²⁾, Experimentelle Versuche über Framboesia tropica an Affen. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 28, S. 1337.
- Neisser A., Siebert und Schucht*, Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. IV. Mitt. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 13, S. 493.
- Nelken A.*, Administration of Arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 72, p. 1695.
- Nerthney J. B., Mc und Nerthney W. B., Mc*, Trichinosis: immediate result following intravenous injection of neosalvarsan. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 67, p. 1086.
- Neuber E.*¹⁾, Beeinflusst die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus. Orvosi Hetilap 1910, Nr. 18 bis 21, und Arch. f. Derm. 1911, Bd. 105, S. 99.
- ²⁾, Influence exercée par quelques produits antisypilitiques (sublimé, calomel, 606) sur la phagocytose. Ann. de Derm. 1911, 5e série, T. 2, p. 41.
- Neubürger K.*, Zentrale Veränderungen beim Kaninchen nach Überimpfung von Paralytikergehirn. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1923, Bd. 84, S. 146.
- Neufeld F. und Boecker E.*, Über die Wirkung von Salvarsan auf Hühnerspirochäten in vivo und in vitro. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1914, Orig., Bd. 21, S. 331.
- Neufeld und Schiemann*, Über die Wirkung chemotherapeutischer Stoffe auf verschiedene Bakterien in vivo und in vitro. Zentralbl. f. Bakt. 1913, I. Ref., Bd. 57, Beih., S. 183.

- Neumann F.*, Zwei Fälle von spontan ohne Ansteckung entstandener originärer Kaninchensyphilis. (Genitalspirochätose.) Zentralbl. f. Bakt. 1923, I., Orig., Bd. 90, S. 100.
- Neumann R.*, Zur Kenntnis der Immunität bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg. 1911, Bd. 69, S. 109.
- Neuschloss S.¹⁾*, Über die kombinierte Neosalvarsan-Chinin-Therapie bei tropischer Malaria und ihre pharmakodynamischen Grundlagen. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 37, S. 1217.
- ²⁾, Erfahrungen über die Kombination des Chinins mit verschiedenen Arsenverbindungen bei Malaria tropica. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 39, S. 1284.
- Neven O.*, Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis. Inaug.-Diss. Bern 1909.
- Nevermann*, Zur Behandlung der Brustseuche mit Salvarsan. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1912, Nr. 7, S. 119, und Nr. 14, S. 241.
- Nichols H. J.¹⁾*, Experimental yaws in the monkey and rabbit. Journ. of exp. med. 1910, Vol. 12, p. 616.
- ²⁾, Vorläufige Mitteilung über die Wirkung der *Ehrlichschen* Substanz „606“ auf *Spirochaeta pertenuis* im Tierkörper. In *Ehrlich* und *Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirilloosen, Berlin 1910, *Springer*; S. 86.
- ³⁾, Further observations of certain features of experimental syphilis and yaws in the rabbit. Journ. of exp. Med. 1911, Vol. 14, p. 202.
- ⁴⁾, Salvarsan and sodium cacodylate. Journ. Am. med. Ass. 1911, Vol. 56, p. 492.
- ⁵⁾, Observations on the pathology of syphilis. Journ. Amer. med. Ass. 1914, Vol. 62, p. 466.
- ⁶⁾, The spirocheticidal value of disodium ethyl arsinat (Mon-arsone). Journ. of the Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 1335.
- Nichols H. J.* und *Hough W. H.*, Demonstration of *Spirochaeta pallida* in the cerebrospinal fluid. Journ. Am. med. Ass. 1913, Vol. 60, p. 108.
- Nichols H. J.* und *Walker J. E.*, Experimental observations on the prophylaxis and treatment of syphilis. Journ. of exp. Med. 1923, Vol. 37, p. 525.
- Nicolai*, Diskussionsbemerkungen. Verh. d. 28. deutschen Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911, S. 244.
- Nicolas J.*, *Courmont P.* und *Gaté*, Production expérimentale des agglutinines chez les animaux par les injections de salvarsan. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 73, p. 245.
- Nicolle C.* und *Comte C.¹⁾*, Essai de traitement du Kala Azar expérimental du chien par l'atoxyl. Arch. de l'Inst. Past. de Tunis 1909, T. 4, p. 196.
- — ²⁾, Essai de traitement du Kala Azar expérimental du chien par l'arsénophénylglycin d'*Ehrlich*. Arch. de l'inst. Past. de Tunis 1909, T. 4, p. 197.
- Nicolle C.* und *Conor A.*, Action du 606 sur la vaccine. C. r. Soc. de Biol. 1911, T. 70, p. 59.
- Nicolle C.* und *Conseil E.*, Action du 606 sur le paludisme. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 708.
- Nicolle C.*, *Cortesi A.* und *Lévy E.*, Application de l'arsénobenzol au traitement du Kala-Azar de l'enfant. Bull. Soc. Pathol. exot. 1911, T. 4, p. 187.
- Nicolle C.* und *Ortona C.*, Treizième observation tunisienne de Kala Azar infantile; traitement par l'arsénophénylglycin d'*Ehrlich* insuccès. Arch. de l'Inst. Past. de Tunis 1909, T. 4, p. 175.

- Nicolle M.*¹⁾, Traitement des maladies à trypanosomes par les couleurs d'aniline. Rev. génér. des mat. color. 1904, T. 8, p. 165.
- ²⁾, Anciennes recherches sur la syphilis expérimentale des singes. Ann. de l'inst. Past. 1923, T. 39, p. 547.
- Nicolle M.* und *Mesnil F.*¹⁾, Traitement des trypanosomiasis par les couleurs de benzidine. Ie partie. Ann. de l'Inst. Past. 1906, T. 20, p. 417.
- ²⁾, Treatment of trypanosomiasis by the „colours of benzidine“. Brit. med. Journ. 1906, II, p. 1777.
- Nierenstein M.*¹⁾, The treatment of trypanosomiasis. Lancet 1907, II., Nr. 4378, p. 228.
- ²⁾, Comparative chemotherapeutical study of atoxyl and trypanocides. Part. I und II. Ann. of trop. med. and Parasit. 1909, Vol. 2, p. 249 und 323.
- ³⁾, Chemical notes on atoxyl. Ann. of trop. med. and parasit. 1909, Vol. 2, p. 329.
- ⁴⁾, Observations on the acidity and alkalinity of the blood in trypanosome infections. Ann. of trop. med. 1909, Vol. 2, p. 227.
- ⁵⁾, Über die Ausscheidung des Atoxyls im Pferdeharn. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909, Orig., Bd. 2, S. 453.
- ⁶⁾, Zum Chemismus der Atoxyl- (p-Aminophenylarsinsäure-) Wirkung. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1911, Bd. 44, S. 3563.
- ⁷⁾, Biochemische und chemotherapeutische Arbeitsmethoden mit Trypanosomen. Handb. der Biochem. Arbeitsmethoden. Herausgegeben von *E. Abderhalden*, I. Aufl., 1912, Bd. 5, Teil 2, S. 1371.
- ⁸⁾, Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung. Stuttgart 1912, *Enke*.
- Nissle A.*¹⁾ Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Arch. f. Hyg. 1905, Bd. 53, S. 181.
- ²⁾, Weitere Studien über die Ursache der Pathogenität und der Heilmittelwirkung bei Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1911, Bd. 15, S. 545 und 597.
- Nobl G.*, Noch einmal über den sogenannten Wasserschaden in der Salvarsanbehandlung. Wiener med. Wochenschr. 1917, Nr. 19, S. 849.
- Nobl G.* und *Peller S.*, Zur pyrogenen Komponente intravenöser Salvarsaninjektionen. Derm. Wochenschr. 1912, Bd. 55, S. 971.
- Nocard E.* und *Leclainche E.*, Les maladies microbiennes des animaux. 3. Aufl., Paris 1903, *Masson*.
- Nocht B.* und *Werner H.*, Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 34, S. 1557.
- Noeggerath C.* und *Reichle H. S.*, Über die Resorption rectal verabreichter Salvarsane. Arch. f. Kinderheilk. 1923, Bd. 73, S. 175.
- Noguchi H.*¹⁾, The transmission of treponema pallidum from the brains of paretics to the rabbit. Journ. Am. med. Ass. 1913, Vol. 61, p. 85.
- ²⁾, Etiology of yellow fever XII. Chemotherapy versus serotherapy in experimental infection with *Leptospira icteroides*. Journ. of exp. med. 1920, Vol. 32, p. 381.
- Noguchi H.* und *Akatsu S.*, Immunological studies on pure cultures of various spirochetes. Journ. of exp. med. 1917, Vol. 25, p. 765.
- Nonne M.*, Anatomische Untersuchung eines Falles von Atoxylblindung. Med. Klin. 1908, Nr. 20, S. 757.
- Notthaft v.*¹⁾, Beiträge zur Kenntnis der Atoxylwirkung bei Syphilis, besonders bei ausschließlich lokaler Applikation. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 205.

- Notthafft v.²⁾*, Zur Frage der Gefahr endovenöser Einspritzung saurer Lösungen von Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 5, p. 202.
- ³⁾, Kolloidales Silber als Heilmittel bei Syphilis. Derm. Wochenschr. 1919, Bd. 68, S. 385.
- ⁴⁾, Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 13, S. 341.
- Novy F. G. und Knapp R. E.*, Studies on *Spirillum obermeieri* and related organisms. Journ. of infect. Dis. 1906, Vol. 3, p. 291.
- Nuttal G. H. F.¹⁾*, The drug treatment of canine piroplasmosis. Parasitology 1910, Vol. 2, p. 409.
- ²⁾, The degenerative appearances observed in *piroplasma canis* and in *Trypanosoma brucei* following upon drug treatment. Parasitology 1910, Vol. 3, p. 202.
- Nuttal G. H. F. und Graham-Smith G. S.*, Notes on the drug treatment of canine piroplasmosis. Parasitol. 1908, Vol. 1, p. 220.
- Nuttal G. H. F. und Hadwen S.¹⁾*, The successful drug treatment of canine piroplasmosis, together with observations upon the effect of drugs on „*Piroplasma canis*“. Parasitology 1909, Vol. 2, p. 156.
- ²⁾, Further experiments upon the drug treatment of canine piroplasmosis. Parasitol. 1909, Vol. 2, p. 229.
- ³⁾, The drug treatment of piroplasmosis in cattle. Parasitology 1909, Vol. 2, p. 236.
- Obermiller¹⁾*, Zur Kritik der Nebenwirkungen des Salvarsans (bzw. Neosalvarsans) mit besonderer Berücksichtigung des Wasserfehlers. Straßburger med. Zeitung 1913, Nr. 1, S. 1, und Nr. 2, S. 37.
- ²⁾, Etude critique sur les effets toxiques du Salvarsan et du Néosalvarsan, en particulier sur la question de la toxicité de l'eau. Ann. des Malad. vénér. 1913, T. 8, p. 349 und 435.
- ³⁾, Über Arsenlähmungen, ein Beitrag zur Beurteilung der Nebenwirkungen des Salvarsans. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 966.
- ⁴⁾, Arsen- und Salvarsanwirkung, ein Nachtrag zu meinen Arbeiten über die Nebenwirkungen des Salvarsans. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44, S. 2045.
- Obregia A. und Carniol A.*, Sur l'élimination du néosalvarsan par la bile. C. r. Soc. de Biol. 1915, T. 78, p. 468.
- Oda Z.*, Zwei Fälle von Rattenbißkrankheit, behandelt mit Salvarsan. Sei-i-Kwai Zasshi 1915, Vol. 34, Nr. 10.
- Oechslin K.*, Action du trichlorure d'arsenic sur les bases aromatiques monoalcoylées et sur les éthers des phényl alcoylglycines. Ann. de Chimie 1914, 9e sér., T. 1, p. 239.
- Oehler R.¹⁾*, Über die Gewinnung reiner Trypanosomenstämme durch Einzellensübertragung. Zentralbl. f. Bakt. 1913, I., Orig., Bd. 67, S. 569.
- ²⁾, Untersuchungen über den Dimorphismus von *Trypanosoma brucei*. Zeitschr. f. Hyg. 1914, Bd. 77, S. 356.
- ³⁾, Der Dimorphismus des *Trypanosoma brucei* bei experimenteller Behandlung. Zeitschr. f. Hyg. 1914, Bd. 78, S. 188.
- Oelze F. W.¹⁾*, Über eine neue Modifikation der Hg-Salvarsantherapie: Behandlung durch Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 271.
- ²⁾, Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. 1922, Bd. 138, S. 212.

- Ogasawara K.*, On the toxicological and therapeutic experiments with Silversaviolsodium, and a comparative study with salvarsan derivatives and saviolsodium. Tokyo Iji Shinshi 1921, Nr. 2241.
- Ogata T.*, Beiträge zur experimentell erzeugten Lebercirrhose und zur Pathogenese des Ikterus mit spezieller Berücksichtigung der Gallenkapillaren bei der Unterbindung des Ductus choledochus und der Ikterogenvergiftung. *Zieglers Beitr. z. path. Anat.*, 1913, Bd. 55, S. 236.
- Ogilvie H. S.*, The intraspinal treatment of syphilis of the central nervous system with salvarsanized serum of standard strength. Report of cases. *Journ. Am. med. Ass.* 1914, Vol. 63, p. 1936.
- Oliver J.*, The relative therapeutic efficiency of arsphenamine and gelatin-arsphenamine. *Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med.* 1922, Vol. 20, p. 56.
- Oliver J. und Douglas E.¹⁾*, Biological reactions of Arsphenamine. I., The mechanism of its agglutinative action on red blood cells in vitro. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* 1922, Vol. 19, p. 187.
- — ²⁾, Biologic reactions of arsphenamin IV. The effect of large doses on the coagulability of the blood. *Arch. of Derm. and Syph.* 1923, Vol. 7, p. 573.
- — ³⁾, Biologic reactions of arsphenamin V. Its reactions with plasma proteins and certain hydrophilic colloids and the relation of the processes to the phenomenon of protection. *Ibid.* p. 778.
- Oliver J., Douglas E. und Kolos F.*, Biologic reactions of arsphenamin VII. The relative therapeutic efficiency of gelatin arsphenamin and disodium arsphenamin. *Ibid.* 1923, Vol. 8, p. 359.
- Oliver J. und Yamada S. S.¹⁾*, The agglutinating action of salvarsan in vitro and in vivo. *Proc. of the soc. f. exp. biol. and med.* 1921, Vol. 18, p. 313.
- — ²⁾, The effect of the administration of salvarsan in combination with various colloid substances on its toxicity. *Proc. Soc. f. exp. biol. and med.* 1922, Vol. 19, p. 304.
- — ³⁾, Biological reactions of Arsphenamine. II. The protection action of hydrophilic colloids on the agglutination of red blood cells by arsphenamine. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* 1922, Vol. 19, p. 199.
- — ⁴⁾, Biological reactions of Arsphenamine. III. Its immediate toxicity as contrasted with its late ill effects, and the rôle of agglutination in the production of the former. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.* 1922, Vol. 19, p. 393.
- Oliver J., Yamada S. S. und Kolos F.*, Biologic reactions of arsphenamin. VI. The reduction of its toxicity by combination with hydrophilic colloids. *Arch. of Dermatol. and Syphilol.* 1923, Vol. 8, p. 1.
- Oltramare*, Contribution à la toxicité des arsénobenzols. Une série toxique de 914. *Ann. des malad. vénér.* 1921, T. 16, p. 240.
- Onaka M.*, Über die Wirkung des Arsens auf die roten Blutzellen. *Zeitschr. f. phys. Chemie* 1911, Bd. 70, S. 433.
- Onorato R.*, Sulla tecnica delle iniezione endovenose dei derivati del Salvarsan. *Arch. ital. di scienze med. colon.* 1921, Vol. 2, p. 55.
- Oppenheim H.*, Zum „Nil nocere“ in der Neurologie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1910, Nr. 5, S. 198.
- Oppenheim M.*, Die *Jarisch-Herxheimersche* Reaktion mit besonderer Berücksichtigung des Mirion. *Wiener klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 23, S. 278.
- Ormsby O. S. und Mitchell J. H.*, Toxicity of the present supply of salvarsan and neo-salvarsan. *Journ. Am. med. Ass.* 1916, Vol. 67, p. 1756.

- Osborne E. D.*, Jodin in the cerebrospinal fluid with special reference to iodid therapy. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 1384.
- Ossola G.*, Sulla sifilide del coniglio. Giorn. ital. delle Malatt. ven. 1909, Vol. 50, p. 171.
- Ottolenghi D.*¹⁾, Di un particolare metodo per saggiare il valore preventivo e curativo dei medicamenti nelle tripanosomiasi. Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1908, Nr. 5 bis 6.
- ²⁾, Ancora sul modo di saggiare l'azione dei medicamenti nelle tripanosomiasi. Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1908, Nr. 7.
- ³⁾, Über eine besondere Methode zur Untersuchung des präventiven und kurativen Wertes der Medikamente bei den Trypanosomiasen. Berliner klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 209.
- Pagel J. L.*, Einführung in die Geschichte der Medizin. 2. Aufl., bearbeitet von *K. Sudhoff*. Berlin 1915, S. Karger.
- Pagniez P.*, Pluralité des spirochètes de la syphilis. Presse méd. 1920, T. 28, p. 266.
- Paisseau G.*, Paludisme et novarsénobenzol. Bull. Soc. Path. exot. 1920, T. 13, p. 502.
- Panisset L.*, Le traitement de la fièvre aphteuse par les arsenicaux. Revue gén. méd. vét. 1912, p. 183.
- Panisset L.* und *Verge J.*¹⁾, L'action anticoagulante du novarsénobenzol sur le sang de diverses espèces animales domestiques. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 86, p. 487.
- ²⁾, De l'action du novarsénobenzol chez le chien. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 86, p. 846.
- ³⁾, Quelques essais de thérapeutique de la maladie des chiens par le novarsénobenzol. Revue gén. méd. vét. 1922, p. 322.
- Papegaay J.* und *Rinsema P. G.*¹⁾, Mitteilungen über Sulfarsenol. Nederl. tijdschr. v. Geneesk. 1921, Bd. 65, II., S. 560.
- ²⁾, Expériences sur l'effet des injections souscutanées de sulfarsénol dans la syphilis. Acta dermato-venereol. 1921, Vol. 2, p. 149.
- Paracelsus, Theophrastus Bombastus*. Opera. 7. Teil („Von den natürlichen Dingen“), Quartausgabe, Basel 1570, *Huber*.
- Parnell J. G.* und *Fildes P.*, A clinical study of the toxic reactions which follow the intravenous administration of „914“. Med. Res. Comm., Spec. Rep. Ser. Nr. 41, p. 27, London 1919.
- Parodi U.*, Über die Übertragung der Syphilis auf den Hoden des Kaninchens. Zentralbl. f. Bakt. 1907, I., Orig., Bd. 44, S. 428.
- Patta A.*¹⁾, Intorno al grado di tossicità de Neosalvarsan e composti affini. Pensiero medico, 1921, Vol. 10, Nr. 51/52, p. 1187.
- ²⁾, Osservazioni intorno al controllo biologico degli arsenobenzoli. Giorn. ital. delle Malatt. vener. e della pelle 1923, Vol. 64, p. 300.
- ³⁾, Studi farmacologici e tossicologici intorno agli arsenobenzoli. Bi chimica e Terapia sperim, 1923, Vol. 10, Nr. 10.
- Patta A.* und *Caccia P.*, Sul tetraioduro di paraaminofenilarsenico. Arch. di Farm. sper. e Sc. Aff. 1911, Vol. 12.
- Patzschke W.*, Sirupus Neosalvarsani. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 7, S. 179.
- Paucot M.*, Action de l'Atoxyl et du Salvarsan sur la fièvre récurrente. Bull. Soc. Path. exot. 1913, T. 6, p. 68.
- Pawlow M.*, Der Einfluß des *Ehrlich*'schen Salvarsans auf den Stoffwechsel und das Blut des gesunden Organismus. Russische Zeitschr. f. Haut- u. venerische Krankheiten. 1911, Bd. 21.

- Pearce L.*, Studies on the treatment of human trypanosomiasis with tryparsamide (the sodium salt of N-phenylglycine-amide-p-arsonic acid.). Journ. of exp. Med. 1921, Vol. 34, Suppl. Nr. 1.
- Pearce L.*, und *Brown W. H.*¹⁾ Chemopathological studies with compounds of arsenic. II. Histological changes in arsenic kidneys. Journ. of exp. med. 1915, Vol. 22, p. 525.
- — ²⁾, The toxicity of salvarsan and neosalvarsan. 8th annual Meeting, Am. Soc. f. Pharm. and exp. Ther. New York 1916; ref. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1917, Vol. 9, p. 354.
- — ^{2a)}, Experimental trypanosomiasis, its applications in chemotherapeutic investigations. Journ. exp. med. 1918, Vol. 28, p. 109.
- — ³⁾, Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Biological studies. II. The therapeutic action of N-phenyl-glycineamide-p-arsonic acid in experimental trypanosomiasis of mice, rats and guinea pigs. Journ. of exp. med. 1919, Vol. 30, p. 437.
- — ⁴⁾, Chemotherapy of trypanosomes and spirochete infections. Biological series III. The therapeutic action of N-phenyl-glycineamide-p-arsonic acid in experimental trypanosomiasis of rabbits. Journ. of exp. med. 1919, Vol. 30, p. 455.
- — ⁵⁾, Therapeutic action of n-Phenylglycineamide-p-arsonic acid (Tryparsamide) upon experimental infections of „Trypanosoma rhodesiense“. Journ. of exp. med. 1921, Vol. 33, p. 193.
- — ⁶⁾, Multiple infections with Treponema pallidum in the rabbit. Proc. of the Soc. f. exp. biol. and med. 1921, Vol. 18, p. 258.
- — ⁷⁾, A study of the relation of treponema pallidum to lymphoid tissues in experimental syphilis. Journ. of exp. med. 1922, Vol. 35, p. 39.
- Pécaud G.*, Contribution au traitement des trypanosomiasés animales. Bull. Soc. Path. exot. 1912, T. 5, p. 385.
- Pentzoldt F.*, Über das Fieber bei Salvarsaninfusionen. Inaug.-Diss. Erlangen 1913.
- Perutz A.* und *Rosenmann M.*, Über die pharmakologische Wirkung des Neosalvarsans. I. Mitt. Wirkung des Neosalvarsans auf den überlebenden Darm. Arch. f. Derm. 1922, Bd. 141, S. 96.
- Peschié S.*, Versuche über die Wirkungsweise des Atoxyls. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig., Bd. 13, S. 364.
- Petges*, Apoplexie séreuse survenue quelques heures après une injection de 6 centigr. de sulfarsénol par voie sous-cutanée. Presse méd. 1923, T. 31, p. 726.
- Petren K.*, The primary toxicity of Neosalvarsan. Lancet 1919, Vol. 197, p. 244.
- Petrovitch-Halyestka V.*, Etude expérimentale de l'activité spirillicide comparée de l'arsenic, du bismuth, du mercure et de l'iode. Thèse, Paris 1923.
- Pezold v.*, Kritisches Sammelreferat über die einzeitig kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 5, S. 166.
- Picard M.*, De l'influence des traitements insuffisamment actifs sur l'apparition de syphilis des méninges. Paris. méd. 1920, T. 10, p. 211.
- Pistorius H.*, Beiträge zur Pathologie der akuten Arsenvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16, S. 188.
- Plaut F.*¹⁾, Mikromethoden für die Untersuchung von Liquor cerebrospinalis und Kammerwasser. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1921, Orig.-Bd. 65, S. 373.
- ²⁾, Über eine Methode zur Liquorgewinnung beim lebenden Kaninchen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1921, Orig., Bd. 66, S. 69.

- Plaut F.* und *Mulzer P.*¹⁾, Liquorveränderungen bei syphilitischen und normalen Kaninchen. Münch. Derm. Ges. 10. Juni 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten 1921, Bd. 2, S. 158.
- — ²⁾, Über Liquorbefunde bei normalen und syphilitischen Kaninchen, I. Mitt., Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 833.
- — ³⁾, Über Liquorbefunde bei normalen und syphilitischen Kaninchen. 2. Mitt., Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 38, S. 1211.
- — ⁴⁾, Die Liquordiagnostik im Dienste der experimentellen Kaninchensyphilis, 3. Mitt., Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 496.
- — ^{4a)}, Über die Wirkung neuer Wismutpräparate bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 16, S. 487.
- — ⁵⁾, Über die Wirkung verschiedener Spirochätenstämme auf Liquor und Nervengewebe von Kaninchen, insbesondere nach Überimpfung von Hirnrinde menschlicher Paralytiker. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 52, S. 1779.
- — ⁶⁾, Untersuchungen über die Ursache der negativen Wassermannreaktion des Kaninchenliquors. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 24, S. 762.
- — ⁷⁾, Über die Wirkung ungenügender Salvarsanbehandlung bei experimenteller Kaninchensyphilis. Münchn. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20, S. 623.
- — ⁸⁾, Der tierexperimentelle Nachweis der Syphilisspirochäte im Nervensystem bei Encephalitis syphilitischer Kaninchen. Münchn. med. Wochenschr. 1924, Nr. 1, S. 9.
- Plaut F.*, *Mulzer P.* und *Neubürger K.*¹⁾, Übereinige anatomische Veränderungen bei experimenteller Kaninchensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 498.
- ²⁾, Zur Ätiologie der entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems bei syphilitischen Kaninchen. Münchn. med. Wochenschr. 1923, Nr. 47, S. 1401.
- Plaut H. C.*, Technische und biologische Erfahrungen mit „606“. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 48, S. 2237.
- Plimmer H. G.* und *Bateman H. R.*, Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1908, Bd. 80, p. 477.
- Plimmer H. G.* und *Fry W. B.*, Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1909, Vol. 81, p. 354.
- Plimmer H. G.*, *Fry W. B.* und *Ranken*, Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1910, Vol. 83, p. 140, und Journ. of the Royal Army med. corps 1911, Vol. 16, p. 386.
- Plimmer H. G.* und *Thomson J. D.*¹⁾, A preliminary summary of the results of the experimental treatment of trypanosomiasis in rats. Proc. of the Roy. Soc. Ser. B., 1907, Vol. 79, p. 505.
- — ²⁾, Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis in rats. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1907, Vol. 80, p. 1.
- Poirier E.*, Essais de traitement de la syphilis par les injections d'arrhénal à hautes doses. Journ. méd. de Bruxelles 1910, T. 15, Nr. 51.
- Poljanski* und *Wokresenski*, Salvarsananwendung beim Typhus recurrens. Medicinskoje obosrenije 1911, S. 689.
- Policard A.* und *Pinard J.*, A propos de la question des ictères au cours du traitement arsénical de la syphilis. Un cas d'ictère grave mortel avec dosage de l'arsenic dans le foie. Paris méd. 1921, T. 11, p. 42.
- Pollio G.* und *Rühl C.*, Sul Luargol, il nuovo antisifilitico di Danysz. Riforma med. 1916, Nr. 43 bis 45.

Pollitzer S., The principles of the treatment of syphilis. Journ. of cutan. dis. 1916, Vol. 34, p. 633.

*Pomaret M.*¹⁾, Considérations biochimiques sur les arsénotherapies de la syphilis. Thèse, Paris 1920 und Ann. des malad. vénér. 1921, Vol. 16, p. 504.

— ^{1a)}, L'élimination des arsénobenzols. La Médecine 1920, T. 2, p. 123.

— ²⁾, An sujet de la note de *M. Rubinstein* sur l'action des sérums sur les arsénobenzènes. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 355.

— ³⁾, Crise nitritoïde expérimentale chez le chien par injection intraveineuse de Nov-arsénobenzol. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 781.

— ⁴⁾, Qu'est-ce que la „crise nitritoïde“. La Médecine 1921, T. 3, Nr. 2, p. 107.

— ⁵⁾, La crise nitritoïde „choc phénolique“. La Médecine 1921, T. 3.

— ⁶⁾, La question de l'arsénoxyde dans les arsénobenzènes. Bull. méd. 1921, T. 35, p. 743.

— ⁷⁾, Recherches physiologiques sur le choc et l'hypotension artérielle par les arsénobenzènes et l'hypertension par l'arsénoxyde. Bull. de la soc. franç. de dermat. et de syph. 1921, Nr. 8, p. 415.

— ⁸⁾, The action of serums upon the arsenobenzines. Urolog. and cut. rev. 1921, Vol. 25, p. 525.

— ⁹⁾, Bases expérimentales de l'arsénotherapie de la syphilis par la voie intramusculaire. Presse méd. 1922, T. 30, p. 124.

— ¹⁰⁾, De l'activité spirillicide comparée des divers groupes de médicaments antisypilitiques. Détermination expérimentale de cette activité. II. Congr. de Dermatol. et Vénérolog. de la langue franç. Straßburg 25. bis 27. Juli 1923. Presse méd. 1923, T. 31, p. 726.

— ¹¹⁾, Recherches chimiothérapiques sur l'activité spirillicide et de mode d'emploi des médicaments antisypilitiques. Ann. des malad. vénér. 1923, T. 18, p. 737.

— ¹²⁾, Essai négatif de traitement de la spirillose des poules par l'urotropine. Ann. de Dermatol. et de Syph. 1923, 6e série, T. 4, p. 256.

Pomaret und Benoît, Recherches sur l'action abortive des composés arsenicaux. Presse méd. 1923, T. 31, p. 446 und Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris 1923, T. 39, p. 699.

Pomaret und Didry, Mercure et bismuth; étude expérimentale de leur activité spirillicide et de leur toxicité comparées. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph. 1923, Nr. 4, p. 197.

*Popow N.*¹⁾, Über die Veränderungen im Rückenmarke nach Vergiftung mit Arsen, Blei und Quecksilber. *Virchows Arch.* 1883, Bd. 93, S. 351.

— ²⁾, Über die Veränderungen im Rückenmarke des Menschen nach akuter Arsenvergiftung. *Virchows Arch.* 1888, Bd. 113, S. 385.

Porcelli, Diskussionsbemerkungen. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle, 1922, Vol. 63, p. 343.

*Pranter V.*¹⁾, Zur Anwendung von intravenösen Injektionen hypertotonischer Traubenzuckerlösungen (Methode *Stejskal*) auf dem Gebiete der Dermatologie und Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 4, S. 36.

— ²⁾, Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan (*Stejskal-Pranter*). Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 183.

Pratt-Johnson J., Gilchrist, Kenneth und Hay-Michel. On the action of certain special preparations on malarial parasites and their employment in the treatment of malaria. Brit. med. Journ. 1921, I, p. 80.

Preparation and administration of arsphenamine and neoarsphenamine. Publ. Health Rep. 1922, Vol. 37, p. 1867.

Proescher F., Seil H. A. und Stillians A. W., A contribution to the action of vanadium with particular reference to syphilis. With a clinical contribution. Am. Journ. of syphilis 1917, Vol. 2, p. 347.

Prunell A., Untersuchungen über die treponementötende Wirkung der gebräuchlichen Antilueticum in vitro. Anales de la fac. de med. 1922, Vol. 7, p. 691.

Pürckhauer R., Die bisherigen Resultate der an Kaninchen angestellten Syphilisversuche. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1911, Bd. 37, S. 569.

Pulay E., Eine modifizierte Salvarsantherapie der Lues der inneren Organe (Herz- und Gefäßsystem) und des Nervensystems (Tabes). Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 7, S. 223.

Pusey W. A., Administration of Arsphenamin. Journ. of Am. med. Ass. 1921, Vol. 72, p. 1786.

Query L. C., La syphilis. Microbiologie, Sérothérapie. Paris 1919, A. Maloine et fils.
Queyrat L.¹⁾, Moyens d'apprécier la qualité de l'arsénobenzol. Bull. Soc. franç. de derm. et de syph. Séance du 24 juin 1920.

— ²⁾, A l'occasion du procès-verbal: Sur le traitement de la syphilis. (A propos de la communication de *M. Lesné*). Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1921, T. 37, p. 446.

— ³⁾, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag *H. Eschbach*. Bull. et mém. soc. méd. des hôp. de Paris, 1921, T. 37, p. 573.

Rabinowitsch M., Über die Febris recurrens. *Virchows Arch.* 1908, Bd. 194, Beih. S. 38.

Rabow und Strzyzowski, Gelbt bei Atoxylbehandlung Arsen in die Haare über? Ther. Monatsh. 1908, Bd. 22, Nr. 4, S. 197.

Raiziss G. W.¹⁾, Diskussionsbemerkungen. Arch. of dermatol. and syphilol. 1920, Vol. 2, p. 332.

— ²⁾, Chemotherapeutic developments in the treatment of syphilis. Am. Journ. of clin. Med. 1923, Januar.

Raiziss G. W. und Blatt A. C., Condensation products of arsphenamine with aldehyds. Journ. Amer. chem. Soc. 1922, Vol. 44, p. 2023.

Raiziss G. W. und Falkov M., The chemistry of neoarsphenamine and its relation to toxicity. Journ. of biol. chem. 1921, Vol. 46, p. 209.

Raiziss G. W. und Gavron J. L.¹⁾, A study of arsenical compounds related to arsphenamine. Journ. Am. chem. Soc. 1921, Vol. 43, p. 582.

— ²⁾, A study of the colloidal properties of arsphenamine and allied products. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922, Vol. 20, p. 163.

Raiziss G. W., Kolmer J. A. und Gavron J. L., Chemotherapeutic studies on organic compounds containing mercury and arsenic. Journ. of biol. chem. 1919, Vol. 40, p. 533.

Raiziss G. W. und Proskouriakoff A., The chemistry of arsphenamin and it relation to toxicity. Arch. of derm. and syph. 1920, Vol. 2, p. 280.

Raiziss G. W., Schamberg J. F. und Kolmer J. A., Theoretical considerations bearing upon the chemotherapy of arsenical compounds. Proc. of the Soc. for exper. Biol. and Med. 1921, Vol. 18, p. 149.

Raiziss G. W. und Severac M., New organic mercury compound with powerful germicidal properties. Journ. of Laborat. and clin. Med. 1923, Vol. 9, p. 71.

- Ramberg L.*, Zur Wahrung der Priorität. Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn *Engleson* über die Bestimmung kleinster Arsenmengen. Zeitschr. f. phys. Chem. 1921, Bd. 114, S. 262.
- Rappleye W. C.*, Notes on the effect of intravenous diarsenol. Journ. of Labor. and clin. Med. 1919, Vol. 4, p. 630.
- Ravaut P.*, Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de trois à cinq jours après la seconde injection de „606“. Leur rapport avec l'anaphylaxie. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1911, T. 32, p. 365.
- Ravaut P.* und *Krolowitzky G.*, Le traitement mixte de la dysenterie amibienne par les cures émétino-arsenicales. Paris méd. 1917, T. 7, p. 18.
- Ravaut P.* und *Weissenbach*, Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observés chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol. Gaz. des Hôp. 1911, Nr. 18.
- Raven v.¹⁾*, Lagerbericht für die Zeit vom 1. Juli 1910 bis 30. September 1910. Amtsbl. f. d. Schutzgebiet Togo, 1911, Nr. 3, 12. Jan., S. 15.
- ²⁾, Bericht über die Tätigkeit der Schlafkrankheitskommission in Togo für die Zeit vom 1. Oktober bis 31. Dezember 1910; ebenda, 1911, Nr. 19, 12. April, S. 144.
- Reasoner M. A.¹⁾*, Early death from cerebral syphilis, with successful rabbit inoculation. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 66, p. 1917.
- ²⁾, Some phases of experimental syphilis with special reference to the question of strains. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 67, p. 1799.
- Rebaudi U.*, Sul valore curativo di alcuni preparati arsenobenzolici attivati chemio-terapeuticamente (neosilbersalvarsan, neargiolo, neobiolo). Giorn. ital. d. malatt. venere. e d. pelle 1923, Vol. 64, p. 442.
- Reed E. M.*, Two cases of malaria treated with salvarsan. U. S. Nav. Med. Bull. 1915, Vol. 9, p. 278.
- Regulations for the control of the manufacture, importation and sale of arsphenamine and its derivatives neoarsphenamine, sodium arsphenamine, silver arsphenamine, neosilverarsphenamin, phospharsphenamine and sulpharsphenamine, referred to collectively as „The Arsphenamines“. Supplementary to regulations for the sale of viruses, serums, toxins, and analogous products approved August 1, 1923. Treasury Department, United States Public Health Service, Miscellaneous publication Nr. 22, Washington 1923, Government Printing Office.
- Rehder H.* und *Beckmann W.*, Über Spätikterus bei Lues nach Salvarsan-Quecksilberkur. Zeitschr. f. klin. Med. 1917, Bd. 84, S. 234.
- Rehm G. E.*, Etude thérapeutique du benzosulfoneparaaminophénylarsinate de soude (Hectine). Thèse, Paris 1910.
- Reiche F.*, Recurrenserkrankungen und ihre Behandlung mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40, S. 1347.
- Reichenow E.*, Über Trypanosoma gambiense im Liquor cerebrospinalis des Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 11, S. 251.
- Reif F.*, Über gehäuftes Auftreten von Encephalitis nach Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1, S. 14.
- Reinhard-Eichelbaum H.*, Die Nebenwirkungen des Neosalvarsans und ihre Bekämpfung unter besonderer Berücksichtigung des Suprarenins. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 24, S. 804.
- Reisinger*, Zur Epidemiologie der Kriegsseuchen. Prager med. Wochenschr. 1915, Nr. 7, S. 69.

- Reiter H.*, Beeinflußt das Salvarsan die Intensität der Antikörperbildung? Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig., Bd. 15, S. 116.
- Remesow Th. N.*, Zur Frage über Mittel der Bekämpfung des Typhus recurrens (Anwendung des Salvarsans). Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42, S. 2215.
- Remy E.*, Die quantitative Bestimmung des Neosalvarsans und seine Aufnahme durch Bakterien und Körperzellen. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 137, S. 133.
- Renault A.*, Note sur le traitement „per os“ du 606. Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris 1923, T. 39, p. 367.
- Renault A., Fournier L. und Guénot L.*, Cinq cent cinquante cas de syphilis traités par un composé organique d'arsenic, de bromure d'argent et d'antimonyle. C. r. Ac. des sc. 1915, T. 161, p. 685.
- Rentrop*, Über Rückfallfieber. Inaug.-Diss. Berlin 1917.
- Reports of the special committee upon the manufacture, biological testing, and clinical administration of salvarsan and of its substitutes Nr. I. Med. Res. Comm., Spec. Rep. Ser. Nr. 44, London 1919.
- Reports of the Salvarsan Committee. II. Toxic effects following the employment of arsenobenzol preparations. Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser. Nr. 66, London 1922.
- Richaud A. und Gastaldi*, Néosalvarsan et eau distillée. Ann. des Malad. vénér. 1914, T. 9, p. 241.
- Richter E.*, Über Salvarsanikterus. Inaug.-Diss. Jena 1920.
- Richter R.*, Salvarsan-Arsennachweis in Leichenteilen. Pharm. Zeitung 1911, Bd. 56, S. 314.
- Ricker G. und Knappe W.*, Mikroskopische Beobachtungen am lebenden Tier über die Wirkung des Salvarsans und des Neosalvarsans auf die Blutströmung. Med. Klin. 1912, Nr. 31, S. 1275.
- Riebes E.*, Über die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913, Bd. 118, S. 757.
- Riecke*, Salvarsanprophylaxe. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 34, S. 969.
- Rieger J. B.¹⁾*, Notes on the decomposition of arsphenamin. Journ. of laborat. and clin. med. 1919, Vol. 4, p. 181.
- ²⁾, The administration of arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 73, p. 710.
- Rieger J. B. und Solomon H. C.*, The circulation of arsenic in the cerebrospinal fluid. Journ. Am. med. Ass. 1918, Vol. 71, p. 15.
- Riegler P. und Popesco N.*, Contributions à l'étude du traitement de la dourine naturelle et du surra expérimental chez le cheval par l'arsénophénylglycine et par l'arsénophénylglycine et trypanbleu. Soc. des méd. vét. de Bucarest, März 1911.
- Rietschel, Heidenhain und Evers*, Über Fieber nach Kochsalzinfusion bei Säuglingen. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 12, S. 648.
- Riatti F.*, Contributo alla conoscenza della malattia da morso di topo (Sodóku). Giorn. di clin. med. 1923, Vol. 4, p. 133.
- Rinsema P. G.*, Over een gewijzigd sulfoxylat-salvarsaan (Präparat 1882 der Höchster Farbwerke). Nederlandsch tijdschr. v. Geneesk. 1922, Bd. 66, II., Nr. 18, p. 1963.
- Rips¹⁾*, Über chemotherapeutische Behandlung der Brustseuche der Pferde. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1911, Nr. 7, S. 113.
- ²⁾, Die Salvarsantherapie bei der Brustseuche der Pferde. Zeitschr. f. Veterinärk. 1911, Bd. 23, Nr. 3, S. 113.
- ³⁾, Über Neosalvarsan. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1912, Nr. 23, S. 405.

- Riquier C.*¹⁾, Il „606“ nelle trypanosomiasi sperimentali. *Pathologica* 1911, Vol. 3, p. 286.
- ²⁾, Das „606“ bei der experimentellen Infektion durch *Trypanosoma brucei* und *Trypanosoma equiperdum*. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1912, Orig.-Bd. 16, S. 92.
- Ritter H.*, Über die Verweildauer des Arsens im tierischen Organismus nach intravenöser Einspritzung von Salvarsan. *Deutsche med. Wochenschr.* 1912, Nr. 4, S. 162.
- Ritz H.*¹⁾, Über Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis. *Deutsche med. Wochenschrift* 1914, Nr. 27, S. 1355, und *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1916, Bd. 20, S. 397.
- ^{1a)}, Chemotherapeutische Versuche mit Trypasafrol. *Berliner klin. Wochenschr.* 1913, Nr. 30, S. 1387.
- ²⁾, Über einige Grundprinzipien der Chemotherapie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1914, Nr. 20, S. 921.
- ³⁾, Les alcoylarsinates dans la trypanosomiasse expérimentale. *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér.* 1922, Vol. 27, p. 67.
- ⁴⁾, Experimenteller Beitrag zur Wismuttherapie der Syphilis. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 24, S. 584.
- Ritz H. und Sachs H.*¹⁾, Über das Anaphylatoxin. *Berliner klin. Wochenschr.* 1911, Nr. 22, S. 987.
- ²⁾, Die physikalische Theorie der Anaphylatoxinbildung. *Zeitschr. f. Hyg.* 1917, Bd. 86, S. 235.
- Ritz H. und Schlossberger H.*, Über die Wirkung chemischer Mittel auf Gasbrandbakterien in vitro und in vivo. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. und dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. M.* 1919, H. 7, S. 11.
- Ritz H. und Wüest H. M.*, Zur Kenntnis der chemotherapeutischen Leistungsfähigkeit der Arsenobenzolderivate. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923, Nr. 15, S. 383.
- Robert A. E. und Sauton B.*, Action du bismuth sur la spirillose des poules. *Ann. de l'Inst. Past.* 1916, T. 30, p. 261.
- Robertson G. R.*, The estimation of arsenic in organic compounds. *Journ. Am. chem. soc.* 1921, Vol. 43, p. 182.
- Rodenwaldt E.*, Salvarsan bei *Ulcus tropicum*. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1912, Bd. 16, S. 35.
- Rodhain J., Pons C. und van den Branden F.*, Essais de traitement de la fièvre récurrente d'Afrique par l'arsénobenzol 606. Réaction méningée de la tick-fever chez l'homme. *Ann. de l'Inst. Past.* 1911, T. 25, p. 539.
- Rodhain J., Pons C., van den Branden F. und Bequaert J.*, Les trypanoses animales au Bas-Katanga et leurs rapports avec les glossines. *Bull. Soc. Path. exot.* 1912, T. 5, p. 45.
- Roehl W.*¹⁾, Über Trypanosan. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1908, Orig., Bd. 1, S. 70.
- ²⁾, Über den Wirkungsmechanismus des Atoxyls. *Berliner klin. Wochenschr.* 1909, Nr. 11, S. 494.
- ³⁾, Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1909, Orig., Bd. 1, S. 633.
- ⁴⁾, Paraminophenylarsenoxyl kontra Trypanotoxyl. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1909, Orig., Bd. 2, S. 496.

- Röthig P.*¹⁾, Untersuchungen am Zentralnervensystem von mit Arsacetin behandelten Mäusen (sogenannten künstlichen Tanzmäusen). *Frankf. Zeitschr. f. Path.* 1909, Bd. 3, S. 273.
- ²⁾, Weitere Untersuchungen am Zentralnervensystem von mit Arsacetin behandelten Mäusen (sogenannten künstlichen Tanzmäusen). *Deutsche med. Wochenschr.* 1909, Nr. 50, S. 2213.
- Roick W.*, Über die Herabsetzung der Giftigkeit des Salvarsans durch Auflösung im Serum. *Med. Klin.* 1915, Nr. 26, S. 728.
- Rolleston J. D.*, Local treatment of Vincents angina with salvarsan. *The Practitioner* 1913.
- Rona P.* und *Bach E.*, Beiträge zum Studium der Giftwirkung. Über die Wirkung des Atoxyls auf Serumlipase. *Biochem. Zeitschr.* 1920, Bd. 111, S. 166.
- Rona P.* und *György P.*, Zur Kenntnis der Urease. Zugleich ein Beitrag zum Studium der Giftwirkungen. *Biochem. Zeitschr.* 1920, Bd. 111, S. 115.
- Rondoni P.* und *Goretti G.*, Studien über Schutzimpfung gegen experimentelle Nagana-infektion. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1913, Orig.-Bd. 18, S. 491.
- Roos O.*, Über die Einwirkung von Salvarsan auf Milzbrandbazillen. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung* 1912, Orig., Bd. 15, S. 487.
- Rosenthal F.*¹⁾, Untersuchungen über die Genese des Rezidivs bei der experimentellen Trypanosomeninfektion. *Zeitschr. f. Hyg.* 1913, Bd. 74, S. 489.
- ²⁾, Beiträge zur Immunität bei Trypanosomeninfektionen. Über den Mechanismus der chemotherapeutischen Heilung. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1918, Orig., Bd. 27, S. 287.
- ³⁾, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag *Frei*. *Berliner klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 32, S. 936.
- Rosenthal O.*¹⁾, Arsenbehandlung der Syphilis. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 28, S. 899.
- ²⁾, Diskussionsbemerkungen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1907, Nr. 32, S. 1314.
- Ross E. H.*, An intracellular parasite developing into spirochaetes. *Brit. med. Journ.* 1912, II., p. 1651.
- Rost G.*, Salvarsan bei Framboesia, Lepra und Granuloma tropicum. *Münch. med. Wochenschr.* 1911, Nr. 21, S. 1136.
- Roth G. B.*¹⁾, An experimental investigation of the toxicity of certain organic arsenic compounds. *Bull. Nr. 113, Hyg. Labor. Washington* 1918, p. 7.
- ²⁾, The effect of shaking alkalinized aqueous solutions of arsphenamine and aqueous solutions of neoarsphenamine in the presence of air. *Publ. Health Reports* 1920, Vol. 35, p. 2205.
- ³⁾, Some salient facts regarding the toxicity of arsphenamin and neoarsphenamin. *Arch. of derm. and syph.* 1920, Vol. 2, p. 292.
- ⁴⁾, Intravenous administration to mice, rats, and guinea pigs. *Publ. Health Rep.* 1921, Vol. 36, p. 661.
- ⁵⁾, A consideration of arsphenamine and certain other organic arsenic compounds used in the treatment of Syphilis. *Publ. Health Rep.* 1921, Vol. 36, Nr. 33, p. 1990.
- ⁶⁾, Keeping qualities of market samples of neoarsphenamine while in ampule. *Publ. Health Rep.* 1921, Vol. 36, p. 2523.
- ⁷⁾, Age of recipient as a factor in the toxicity of arsphenamine. *Am. Journ. of syphilis* 1921, Vol. 5, p. 588.
- ⁸⁾, The deterioration of neoarsphenamin. *Journ. Am. med. Ass.* 1922, Vol. 78, p. 1191.

- Rothermundt M.* und *Dale J.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Arsenfestigkeit der Spirochäten. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 39, S. 1790.
- — ²⁾, Experimentelle Studien über die Wirkungsweise des Atoxyls in vitro und im Tierkörper. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig., Bd. 12, S. 565.
- Rothmann St.*¹⁾, Über das Wesen der intravenösen Sublimat-Salvarsaneinspritzung nach *Linser*. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 3, S. 71.
- ²⁾, Die Mischung der Quecksilber- und Salvarsanpräparate und ihre therapeutische Anwendung. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 427.
- Roubaud*, Précisions relatives aux phénomènes morphologiques du développement des trypanosomes chez les glossines. C. r. Acad. des sc. 1910, T. 151, p. 1156.
- Roussel G.*, Étude sur la syphilis du lapin. Thèse, Paris 1909.
- Rouvière G.*, Sur l'hépatite consécutive aux injections d'arsénobenzol et de néosalvarsan. Ann. de Derm. et de Syph. 1913, T. 4, p. 462.
- Rowntree L. B.*, *Marshall E. K.* und *Chesney A. M.*, Studies in liver function. Transact. of the Ass. of Am. Phys. 1914, Vol. 29, p. 586.
- Rowntree L. G.* und *Abel J. J.*¹⁾, On the efficacy of antimony-thioglycolic acid compounds in the treatment of experimental trypanosomiasis. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1911, Vol. 2, p. 101.
- — ²⁾, Further data relating to the use of certain antimonial compounds in the treatment of experimental trypanosomiasis. Journ. of pharm. and exp. ther. 1911, Vol. 2, p. 501.
- Rubin E.* und *v. Szentkirályi S.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Lebensdauer der Spirochaeta pallida unter Einwirkung verschiedener Behandlungsweisen. Derm. Wochenschr. 1922, Bd. 74, S. 84 und 107.
- — ²⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Lebensdauer der Spirochaeta pallida unter der Einwirkung der verschiedenen Behandlungsmethoden. Orvosi hetilap 1921, Bd. 65, 1921, S. 231 und 240.
- Rubinstein M.*¹⁾, Action des sérums sur les arsénobenzènes. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 62 und 338.
- ²⁾, Au sujet de la note de *M. Pomaret* sur les sérums et les arsénobenzènes. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 458.
- Rudolf R. D.* und *Bulmer F. M. R.*, The fate of arsenic after intravenous or intrathecal injection. Am. Journ. of the med. Sc. 1923, Vol. 165, p. 47 und Transact. of the Ass. of Amer. Physicians 1922, Vol. 37, p. 503.
- Rühl K.*, Über das Disodo-Luargol bei Lues. Derm. Wochenschr. 1919, Bd. 69, S. 635.
- Ructe*, Ein Fall von Sehnervenerkrankung nach Arsazetininjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 14, S. 718.
- Ruppert F.*¹⁾, Eine neue Methode zum Färben des Treponema pallidum. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 36, S. 1054.
- ²⁾, Über eine durch Spirochaeta cuniculi hervorgerufene kontagiöse Geschlechtskrankheit der Kaninchen (Kaninchen-Spirochätose). Berliner tierärztl. Wochenschr. 1921, Bd. 37, Nr. 42, S. 493.
- Russi F.*, Prime note sperimentali ed induzioni sulle reazioni biologiche al „606“ di *Ehrlich-Hata*. Foggia 1911, Tipografia Paolo Cardone.
- Russo C.*, La chemioterapia dell'antimonio nella tripanosomiasi sperimentale. Ann. d'igiene sperimentale 1914, Vol. 24, p. 353.
- Saccone A.*, Sulla eliminazione e sul potere tossico del diossidiamidoarsenobenzolo. Riforma med. 1912, Vol. 28, p. 319.

- Saceghem R., van*, Expériences sur le traitement des trypanosomiasés animales. L'émétique en injection intramusculaire. Bull. Soc. Path. exot. 1915, T. 8, p. 339.
- Sachs B.¹⁾*, Truth about intraspinal injections in treatment of syphilis of nervous system. Journ. Am. med. Ass. 1917, Vol. 69, p. 681.
- ²⁾, On the intravenous, not the intraspinal, use of arsphenamin in syphilis of the nervous system. Arch. of Neurol. and Psych. 1919, Vol. 1, p. 277.
- Sachs H.*, Anaphylaxie und Anaphylatoxin. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 39, S. 1395.
- Sachs H. und Georgi F.*, Ein Vorschlag zur Serodiagnostik der Syphilis beim Kaninchen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 19, S. 880.
- Sachs H. und Nathan E.*, Über den Mechanismus der Anaphylatoxinbildung. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25, S. 1169.
- Sachs O.*, Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. Max Friedmann und Dr. Raimund Th. Schwarzwald: Über das Schicksal der Formaldehydkomponente nach intravenöser Neosalvarsaninjektion. Wiener med. Wochenschr. 1921, Nr. 49, S. 2114.
- Sack W. Th.*, Vorbehandlung mit Coffein bei der Salvarsanbehandlung der zentralen Nervenlues. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 24, S. 889.
- Sakurane*, Salvarsantherapie bei Rattenbißkrankheit. Mitt. d. med. Ges. zu Osaka, 1912, Bd. 11.
- Salant W. und Kleitman N.¹⁾*, Studies on the action of mercury. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 1921, Vol. 18, p. 249.
- ²⁾, Some experiments on the action of mercury. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922, Vol. 19, p. 315.
- Salmon P.¹⁾*, L'arsenic dans la syphilis. C. r. Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 483 und 581. und Ann. de l'Inst. Past. 1908, T. 22, p. 66.
- ²⁾, Le dérivé acétylé de l'atoxyl dans la maladie du sommeil. C. r. Ac. des sc. 1908, T. 146, p. 1342.
- ³⁾, L'antimoine dans les spirilloses pathogènes. Bull. Soc. Path. exot. 1908, T. 1, p. 613.
- ⁴⁾, L'antimoine dans la syphilis. C. r. Ac. des sc. 1909, T. 148, p. 377.
- ⁵⁾, Mode d'action du 606 et anticorps spirillaires. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 72, p. 311.
- ⁶⁾, L'acridine dans le traitement de la maladie du sommeil expérimentale. C. r. Soc. de Biol. 1913, T. 74, p. 134.
- Salmon P. und Browne¹⁾*, Temps minimum de disparition des spirilles de la syphilis avec l'arséno-benzol. C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 72, p. 926.
- ²⁾, Pouvoir thérapeutique de l'urine après injection d'arsénobenzol (salvarsan d'Ehrlich). C. r. Soc. de Biol. 1912, T. 73, p. 390.
- Salvin-Moore J. E. und Breinl A.*, The cytology of trypanosomes. Ann. of trop. Med. and Parasit. 1908, Vol. 1, p. 439.
- Samovici M.*, Rhachi-Serum-Salvarsantherapie. Rev. méd. di Rosario. 1921, Vol. 11, p. 138.
- Sanguineti L. R.*, Influenza delle varietà spirochetiche sul decorso clinico della paralisi generale progressiva. Quaderni di psichiatria. 1921, Vol. 8, p. 41.
- Santesson C. G.¹⁾*, Über die Einwirkung von Giften auf einen enzymatischen Prozeß. III. Mitt. Arsenikverbindungen und Phosphor. Skand. Arch. f. Phys. 1915, Bd. 32, S. 405.
- ²⁾, Versuche über die Wirkungsweise des Neosalvarsans. Skand. Arch. f. Phys. 1923, Bd. 43, S. 55.

- Saphier J.*, Ein Fall von Salvarsan-Allergie. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 5, S. 130.
- Sazerac R. und Levaditi C.*¹⁾, Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana. C. r. Ac. des sc. 1921, T. 172, p. 1391.
- ²⁾, Action du Bismuth sur le trypanosome du nagana. C. r. Soc. de Biol. 1921, T. 85, p. 430.
- ³⁾, Traitement de la syphilis par le bismuth. C. r. Ac. des Sc. 1921, T. 173, p. 338.
- ⁴⁾, Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis. C. r. Ac. des Sc. 1921, T. 173, p. 1201.
- ⁵⁾, Étude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1922, T. 36, p. 1.
- ⁶⁾, Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. C. r. Ac. des Sc. 1922, T. 174, p. 128.
- ⁷⁾, Action du bismuth, en tant que corps simple, sur la syphilis. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 86, p. 817.
- ⁸⁾, Action de certains dérivés phénoliques sur la syphilis. C. r. Soc. de Biol. 1922, T. 86, p. 1064.
- Schaburrow*, Hühnerspirillose und ihre Heilung mit Salvarsan. Arch. Weterinarnych Nauk 1912, Nr. 5.
- Schade H.*¹⁾, Die elektro-katalytische Kraft der Metalle. Leipzig 1904, *F. C. W. Vogel*.
- ²⁾, Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Leipzig 1908, *F. C. W. Vogel*.
- Schaefer G.*, Recherches sur l'existence normale de l'arsenic dans l'organisme humain. Ann. chim. anal. 1906, T. 11/12, p. 52 u. 97.
- Schaller W. F. und Mehrrens H. G.*, Therapy in neurosyphilis, with particular reference to intraspinal therapy. Transact. of the Am. neur. Ass., 47. ann. meet., Atlantic City, 13. bis 15. Juni 1921, p. 92.
- Schamberg J. F.*¹⁾, Caution against the use of nonneutralized (acid) solutions of salvarsan. Journ. Am. med. Ass. 1917, Vol. 68, p. 1255.
- ²⁾, Arsphenamin versus Neo-Arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 73, p. 1883.
- ³⁾, Clinical commentary on studies of histologic changes in organs induced by arsphenamin, by neo-arsphenamin and by mercury. Arch. of Derm. and Syph. 1921, Vol. 3, p. 571.
- ⁴⁾, Tertiary syphilis. Arch. of derm. and syph. 1922, Vol. 5, p. 678.
- Schamberg J. F. und Klauder J. V.*, A study of a case of yaws (frambesia tropica) contracted by an american soldier in France. Arch. of Derm. and Syph. 1921, Vol. 3, p. 49.
- Schamberg J. F., Kolmer J. A. und Raiziss G. W.*¹⁾, A Study of the comparative toxicity of the various preparations of mercury, with an histological study of experimental mercurial nephritis. Journ. cutan. dis. 1915, Vol. 33, p. 819.
- — — ²⁾, The administration of arsenobenzol by mouth. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 67, p. 1919.
- — — ³⁾, The chemotherapy of mercurial compounds. Am. Journ. of Syph. 1917, Vol. 1, p. 1.
- — — ⁴⁾, Experimental and clinical studies of the toxicity of Dioxydiamino-Arsenobenzol Dichlorhydrate. Journ. of cutan. dis. 1917, Vol. 35, p. 286.
- — — ⁵⁾, A new and superior mercurial germicide. Journ. Am. med. Ass. 1917, Vol. 68, p. 1458.

- Schamberg J. F., Kolmer J. A. und Raiziss G. W.* ⁶⁾, A comparative study of the trypanocidal activity of arsphenamine and neoarsphenamine. *Am. Journ. of med. Sc.* 1920, Vol. 160, p. 25.
- — — ⁷⁾, Comparative studies of the toxicity of arsphenamine and neoarsphenamine. *Am. Journ. of the med. sc.* 1920, Vol. 160, p. 188.
- — — ^{7a)}, The toxicity and trypanocidal activity of sodium arsphenamin. *Journ. Am. med. Ass.* 1921, Vol. 76, p. 1823.
- — — ⁸⁾, The influence upon toxicity and trypanocidal activity of shaking acid and alkalized solutions of arsphenamine and solutions of neoarsphenamine in air. *Am. Journ. of Syph.* 1922, Vol. 6, p. 1.
- Schamberg J. F., Kolmer J. A., Raiziss G. W. und Gavron J. L.*, Experimental studies of the mode of absorption of mercury when applied by inunction. *Journ. Am. med. Ass.* 1918, Vol. 70, p. 142.
- Schamberg J. F., Kolmer J. A., Raiziss G. W. und Weiss C.*, Laboratory and clinical studies bearing on the causes of the reactions following intravenous injections of arsphenamin and neo-arsphenamin. II. *Commun. Arch. of derm. and syph.* 1920, Vol. 1, p. 235.
- Schamberg J. F., Raiziss G. W. und Kolmer J. A.*, Chemotherapeutic considerations of pentavalent and trivalent arsenic. *Journ. Am. med. Ass.* 1922, Vol. 78, p. 402.
- Schamberg J. F., Tokuda K. und Kolmer J. A.*, A study of arsphenamin-serum precipitates and their relation to clinical reactions. *Arch. of derm. and syph.* 1921, Vol. 3, p. 263.
- Schelenz H.*, *Geschichte der Pharmazie*, Berlin 1904, *Springer*.
- Scherber G.*¹⁾, Durch Syphilisimpfung erzeugte Keratitis parenchymatosa beim Kaninchen. *Wiener klin. Wochenschr.* 1906, Nr. 24, S. 726.
- ²⁾, Die Atoxylbehandlung der Syphilis. *Wiener klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 39, S. 1165.
- Schereschewsky J.*, Geschlechtlich übertragbare originäre Kaninchensyphilis und Chinin-Spirochätotropie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1920, Nr. 48, S. 1142.
- Schereschewsky J. und Worms W.*, Beiträge zur Luesmikrobiologie (originäre Kaninchensyphilis). *Derm. Zeitschr.* 1921, Bd. 33, S. 10.
- Schern K.*, Über die Wirkung von Serum und Leberextrakten auf Trypanosomen. *Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt.* 1911, Bd. 38, S. 338.
- Scherschmidt*, Zur Behandlung der Schlafkrankheit mit Arsenophenylglycin. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 7, S. 292.
- Schiemann O.*¹⁾, Über die Wirkung des Salvarsans auf Rotlaufbazillen in vivo und in vitro. *Zentralbl. f. Bakt.* 1915, I. Orig., Bd. 75, S. 365.
- ²⁾, Weitere Untersuchungen über die Wirkung chemotherapeutischer Mittel in vitro. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1916, Orig., Bd. 24, S. 167.
- Schiemann O. und Ishiwara T.*, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von chemotherapeutischen Präparaten und anderen Antiseptica auf Bakterien. *Zeitschr. f. Hyg.* 1914, Bd. 77, S. 49.
- Schild W.*¹⁾, Das Atoxyl (Metaarsensäureanilid), ein neues Arsenpräparat und dessen dermatotherapeutische Verwendung. *Berliner klin. Wochenschr.* 1902, Nr. 13, S. 279.
- ²⁾, Weitere Versuche mit Atoxyl. *Derm. Zeitschr.* 1903, Bd. 10, S. 1.

- Schilling C.*¹⁾, Chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908, Bd. 13, S. 1.
- ²⁾, Bericht über eine Studienreise nach Westafrika. Klin. Jahrb. 1908, Bd. 19, S. 18.
- ³⁾, Die Ehrlichsche Chemotherapie der Protozoenkrankheiten. Ther. Monatsh. 1909, Bd. 23, Nr. 12, S. 649.
- ⁴⁾, Ein neues Immunisierungsverfahren gegen Trypanosomenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 1; S. 13, und Nr. 34, S. 1579.
- Schilling Cl. und Goretti*, Über die Wirksamkeit von Lösungen von Arzneimitteln in Serum. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1914, Orig., Bd. 23, S. 257.
- Schilling Cl. und Jaffé J.*, Weitere chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. 13, S. 525.
- Schilling Cl., v. Krogh M., Schrauth W. und Schoeller W.*, Die Wirkung organischer Quecksilberverbindungen bei Spirochäteninfektionen. Zeitschr. f. Chemoth. 1912 Orig., Bd. 1, S. 21.
- Schilling Cl. und Naumann*, Über die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 101.
- Schindler C.*¹⁾, Über ein 40%iges Dioxidyamidoarsenobenzol. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 52, S. 2391.
- ²⁾, Der Salvarsantod. Berlin 1914, Karger.
- Schirrmann H. A.*, Sodium cacodylate in syphilis. New York med. Journ. 1911, Vol. 93, p. 676.
- Schlasberg H. J.*, Der Einfluß des Salvarsans auf die Nieren bei intravenösen Injektionen. Derm. Zeitschr. 1912, Bd. 19, S. 867.
- Schlecht H.*¹⁾, Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 137.
- ²⁾, Über allgemeine und lokale Eosinophilie bei Überempfindlichkeit gegen organische Arsenpräparate. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15, S. 800.
- Schlossberger H.*¹⁾, Über die Fortschritte auf dem Gebiet der Chemotherapie der Syphilis. Fortschritte d. Med. 1920, Bd. 37, Nr. 13, S. 403.
- ²⁾, Angebliche, auf Kurpfuscherdiagnose gestützte und nicht kontrollierte Argyrie nach Silbersalvarsan. Ther. Halbmonatsh. 1920, Bd. 34, Nr. 21, S. 608.
- ³⁾, Arbeitsmethoden der experimentellen Chemotherapie. In *R. Kraus* u. *P. Uhlenhuth*, Handb. d. mikrobiol. Technik, Bd. 3, S. 2225, Berlin und Wien 1924, Urban & Schwarzenberg.
- ⁴⁾, Chemotherapie der Tuberkulose. In *L. Brauer, G. Schröder* und *F. Blumenfeld*, Handb. d. Tuberkulose, Bd. 2, S. 337, Leipzig 1923, J. A. Barth.
- Schlossberger H. und Bonacorsi L.*, L'influenza della reazione dei terreni di cultura sul potere delle sostanze chimiche di impedire lo sviluppo dei germi. Giorn. di Clinica med. 1923, Vol. 4, p. 41.
- Schmalowski G.*, Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin nach intravenöser Injektion von Silbersalvarsan in wässriger Lösung. Inaug.-Diss. Königsberg 1921.
- Schmalz W.*, Über die einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Novasurol. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1021.
- Schmidt H.*, Antimon in der neueren Medizin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1922, Bd. 26, Beih. 1.

- Schmitt A.*¹⁾, Wirkliche und angebliche Schädigungen durch Salvarsan. Würzburg 1913, C. Kabitzsch.
- ²⁾, Die Salvarsantodesfälle und ihre Ursachen mit Berücksichtigung der Salvarsanschäden. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 1337, und Nr. 25, S. 1396.
- Schneider O.*, Febris recurrens und sein Zusammentreffen mit Malaria in Nordsyrien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 150.
- Schneider P.*, Untersuchungen über den Bilirubingehalt des Blutes bei Salvarsan-Quecksilberkur. Derm. Wochenschr. 1922, Bd. 74, S. 228 und 250.
- Schoeller W.*, Die biochemische Bedeutung der organischen Quecksilberverbindungen. Naturwissenschaften 1922, Bd. 10, Nr. 40, S. 1071.
- Schoenborn G.*, Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaneinspritzungen auf die Zusammensetzung des Urins. Inaug.-Diss. Würzburg 1913.
- Schönfeld W.*, Versuche am Lebenden über den Übergang von Farbstoffen aus dem Blut in die Rückenmarksflüssigkeit und über den Übergang von Arzneimitteln aus der Rückenmarksflüssigkeit in das Blut, nebst Bemerkungen über die intralumbale Salvarsanbehandlung. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Orig., Bd. 132, S. 162.
- Scholtz W.*, Über Protoplasmaaktivierung und Osmotherapie, insbesondere durch intravenöse Traubenzuckerinjektionen. Derm. Zeitschr. 1921, Bd. 35, S. 127.
- Scholtz W. und Richter C.*, Über die Wirkung intravenöser Traubenzuckerinjektionen auf die Haut und ihre Erkrankungen. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1522.
- Scholtz und Salzberger*, Über die lokale Wirkung des Salvarsans auf das Gewebe und seine Resorption bei subkutaner Injektion. Arch. f. Derm. 1911, Bd. 107, S. 161.
- Scholtz, Salzberger und Beck*, Über die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol, besonders die Dauerwirkung des Präparates und die Methoden seiner Anwendung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 50, S. 2330.
- Schottmüller*, Diskussionsbemerkungen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 14, S. 670.
- Schoull*, Hectine et Hectargyre dans le traitement de la syphilis et des affections parasymphilitiques. Paris 1911, A. Maloine.
- Schramm R.*, Über Aqua destillata zur Salvarsanbereitung. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 10, S. 446.
- Schreiber E.*, Über die Wirkungsweise des Salvarsans und Quecksilbers bei der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 522.
- Schreiber und Hoppe*, Über die Behandlung der Syphilis mit dem neuen *Ehrlich-Hataschen* Arsenpräparat (Nr. 606). Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27, S. 1430.
- Schreus Th. und Holländer A.*, Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut? Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 42, S. 2089.
- Schubert v.*, Patientenserum als Neosalvarsanvehikel. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 52, S. 2911.
- Schucht A.*, Zur experimentellen Übertragung der Syphilis auf Kaninchenaugen. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 3, S. 110.
- Schuckmann v. W.*, Über die Einwirkung von „205 Bayer“ auf Trypanosomen außerhalb des Tierkörpers. Zentralbl. f. Bakt. 1921, I. Orig., Bd. 86, S. 485.
- Schüffner W.*, Über das Ulcus tropicum. Wirkungslosigkeit des Salvarsans. Lokale Therapie. Wassermannsche Reaktion. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 78.
- Schütte E.*, Über die Wirkung des Salvarsans auf das Blut brustseuchekranker Pferde und über seine Ausscheidung. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1912, Bd. 23, S. 529.

- Schulemann W.*, Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 1.
- Schulze W.*, Impfungen mit Cytorhyctes luis am Kaninchenauge. Med. Klin. 1905, Nr. 19, S. 466.
- Schumacher J.¹⁾*, Wie ist die gute Wirkung der *Linserschen* Mischung zu erklären. Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 73, S. 1007.
- ²⁾, Über die Wirkung der Silbersalze auf die Zelle. Med. Klin. 1922, Nr. 5, S. 159.
- ³⁾, Worauf beruht die spezifische Wirkung des Hg bei der Luestherapie? Berliner dermat. Ges. 20. Juni 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922, Bd. 6 S. 65.
- Schumacher K.*, Über die Salvarsanschäden, ihre Prophylaxe und Therapie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, Bd. 1, S. 537.
- Schuscha A. T.*, Über die Wirkung von Emetinum hydrochloricum auf Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakt. 1917, I. Orig., Bd. 79, S. 180.
- Schuster G.*, Milzbrand und Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 7, S. 349.
- Schwaer G.*, Über die Einwirkung therapeutischer Arsendosen auf die Leukozyten beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylwirkung. Arch. f. Derm. 1908, Bd. 90, S. 20.
- Schwartz W. und Flemming P.¹⁾*, Über das Verhalten des *Ehrlich-Hataschen* Präparates, des Arsenophenylglycin, des Jodkali und des Sublimat zur *Wassermannschen* Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37, S. 1933.
- — ²⁾, Beitrag zu den Untersuchungen über das Verhalten des *Ehrlich-Hata-* Präparates im Kaninchenkörper. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 41, S. 2140.
- Schwarzmann J.*, Zur Wirkung der Arzneimittel auf das Blutserum. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25, S. 1184.
- Schwerdtfeger O. M. und Tinker M.*, Pneumonia following injections of arsenobenzol. Am. Journ. of Syph. 1919, Vol. 3, p. 398.
- Sei S.¹⁾*, Experimentelle Studien mit Natriumtribismutyltartarat (Bi 5) am Syphilis-kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 42, S. 1327.
- ²⁾, Über das Verhalten von Lösungen einiger Bismutyltartarate bzw. deren Mischungen mit Blutserum bei der Ultrafiltration. Arch. f. Dermatol. 1923, Bd. 146, S. 48.
- Seidelin H.*, Experiments with salvarsan-copper in trypanosomiasis. Ann. of trop. Med. and Paras. 1915, Vol. 9, p. 197.
- Selenew J. F.*, Ulcus rotundum ventriculi bei einem Syphilitiker; tödlicher Ausgang nach der zweiten Salvarsaninjektion. Derm. Wochenschr. 1912, Bd. 55, S. 843.
- Sellei J.*, Die Wirkung der Farbstoffe in Verbindung mit Giften und Arzneimitteln. Med. Klin. 1912, Nr. 45, S. 1837.
- Sergent Edm. und Gillot V.*, Traitement de la spirillose nordafricaine par l'arsénobenzol. Bull. Soc. Path. exot. 1911, T. 4, p. 440.
- Sergent Edm., Gillot V. und Foley H.*, Typhus récurrent algérien. Sa transmission par les poux. La guérison par l'arsénobenzol. C. r. Soc. de Biol. 1911, T. 70, p. 1039.
- Sergent Edm., Lhéritier A. und Boquet A.*, Essais de traitement de la piroplasmose bovine par le trypanbleu. Bull. Soc. Path. exot. 1913, T. 6, p. 618.
- Sergent Emile*, La débilité surrénale et les accidents consécutifs aux injections de salvarsan. Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1914, p. 302.
- Severin und Heinrichsdorff*, Zur Frage der Leberveränderungen nach Salvarsan. Zeitschr. f. klin. Med. 1912, Bd. 76, S. 138.

- Seyffert*, Erfahrungen mit Salvarsan bei Tropenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1914, Bd. 18, S. 185.
- Sézary A.* A propos du temps de saignement chez les sujets intolérants aux arséno-benzènes. Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 1922, T. 38, p. 862.
- Sézary A. und Alibert J.*, Deux cas de syphilis nerveux de l'Européen dus au virus Africain indigène. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1922, T. 38, p. 816.
- Sézary A. und Pernet J.*, L'amino-arséno-phénol et le traitement arsénical de la syphilis par les injections intramusculaires. Paris. méd. 1923, T. 13, p. 212.
- Sézary A. und Pomaret M.²⁾*, Principes du traitement arséno-bismuthique de la syphilis. Progr. méd. 1922, T. 49, p. 85.
- ²⁾, L'action spirillicide des composés arsenicaux 914 et 190 administrés par voie buccale. Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris 1923, T. 39, p. 595.
- Sherndal A. E.*, Arsphenamine. Some factors which influence its colloidal properties. Journ. of labor. and clin. med. 1922, Vol. 7, p. 723.
- Shiga K.*, An investigation of the therapy of tuberculosis. Kitasato Arch. of exp. med. 1917, Vol. 1, p. 17.
- Sicard J. A.*, Quelques médications de pratique antichoc. La médecine 1921, Jg. 3, Nr. 2, p. 102.
- Sicard J. A. und Bloch M.*, Réactions hématiques au cours de la cure par l'arséno-benzol. C. r. Soc. de Biol. 1910, T. 69, p. 625.
- Sicard, Haquenau und Kudelski*, Traitement de la syphilis nerveuse chronique, les éléments de contrôle de la médication novarsénicale. Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1919, T. 35, p. 883.
- Sicard J. A. und Leblanc A.*, Salvarsan et eau distillée plombique. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1912, T. 28, p. 7.
- Sicard und Paraf*, Anticolloïdclase novarsénicale par carbonate de soude intra-veineux. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1921, T. 37, p. 11.
- Sicard, Paraf und Forestier*, Anticlasie novarsénicale par topophylaxie. Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 1921, T. 37, p. 775.
- Sieburg E.*, Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen. Zeitschr. f. phys. Chem. 1916, Bd. 97, S. 53.
- Siefke R.*, Untersuchungen über die Wirkung des Arsazetins bei Hunden. Inaug.-Diss. Hannover 1912.
- Siemens H. W.*, Zur Kenntnis der salvarsanresistenten Syphilis. Münch. med. Wochenschrift 1921, Nr. 44, S. 1419.
- Sieskind R.*, Das Verhalten des Blutdruckes bei intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11, S. 568.
- Silberstein S.¹⁾*, Über die Provokation der Wassermannschen Reaktion durch Salvarsaninjektionen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Orig., Bd. 132, S. 227.
- ²⁾, Über Verstärkung bakterizider Mittel durch intravenöse Injektionen hyper-tonischer Traubenzuckerlösungen. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 11, S. 345.
- ³⁾, Über Abortivheilung der Syphilis durch eine kombinierte Salvarsan-Quecksilberkur. Arch. f. Derm. 1923, Bd. 143, S. 334.
- ⁴⁾, Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis und über den Arsennachweis in der Haut nach Salvarsanbehandlung. Ebenda 1923, Bd. 144, S. 260.
- Silberstein und Steinberg*, Über die Wirkung des Salvarsans in Verbindung mit Traubenzucker. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. 1923, Bd. 8, S. 322.
- Simić T. V.*, Untersuchungen über die Wirkungsweise des Neosalvarsans. Zeitschr. f. Hyg. 1923, Bd. 99, S. 417.

- Simkin A.*, Des ictères survenant après injection de Salvarsan et de Neosalvarsan. Thèse. Genf 1912.
- Simonelli J.*, La cornea sifilitica del coniglio nella reazione del Wassermann. Giorn. ital. delle malatt. ven. 1909, Vol. 50, p. 179.
- Simons H.*, Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Nagana. Zeitschr. f. Hyg. 1918, Bd. 87, S. 1.
- Simons J. und Jones R. L.*, The action of mercury oxycyanate on the Wassermann reaction. Urol. and cutan. Review 1920, Vol. 24, p. 6.
- Skrodzki W.*, Arsensphenylglycin bei Hämoglobinurie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910, Bd. 14, S. 707.
- Slawik E.*, Die Nebenwirkungen des Salvarsans. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1923, Bd. 25, S. 593.
- Smith J. M.*, Further pharmacologic studies on arsphenamine. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920, Vol. 15, p. 279.
- Smith M. J.*, Studies on the chemotherapy of silver and arsenic compounds in experimental tuberculosis. Am. review of tubercul. 1922, Vol. 6, p. 183.
- Snessareff P. und Finkelstein J.*, Zur Frage der experimentellen Syphilis des Nervensystems beim Kaninchen. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psych. 1923, Bd. 84, S. 174.
- So*, Beeinflusst Atoxyl die Bildung der Antikörper? Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 13, S. 452.
- Sokoloff J.*, 300 Fälle von mit Salvarsan behandeltem Typhus recurrens. Wratschebnaja Gazetta 1914, Nr. 6 und 7.
- Sowade H.*, Über Spirochaeta pallida-Kulturimpfungen nebst Bemerkungen über die Wassermannreaktion beim Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. S. 1934.
- Spielmeyer*, Atoxyl bei Paralyse. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26, S. 797.
- Spiethoff B.¹⁾*, Arsenobenzol bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35, S. 1822.
- ²⁾, Salvarsan bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 4, S. 192.
- ³⁾, Die Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut und des Gesamtorganismus durch Injektionen von Eigenserum, Eigenblut und Natrium nucleinicum. Derm. Wochenschr. 1913, Bd. 57, S. 1227.
- ⁴⁾, Zur Lösung des Neusalvarsans im Eigenserum. Med. Klin. 1914, Nr. 3, S. 111.
- ⁵⁾, Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Salvarsanserumlösungen. Med. Klin. 1914, Nr. 14, S. 584.
- Spiethoff B. und Wiesenack H.*, Klinische und pharmakologische Beobachtungen bei intravenöser Kalkzufuhr (Afenil). Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 44, S. 1219.
- Spillmann L.*, Que faut-il penser des accidents en série dus aux arsénobenzols? Rev. méd. de l'est. 1921, T. 49, p. 519.
- Spillmann L. und Simon R.*, Contribution à l'étude des injections intramusculaires de 606 en emulsion huileuse. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph. 1911, T. 22, p. 299.
- Spitzer E.*, Quecksilberresistente Lues. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. 1921, Bd. 2, S. 3.
- Stäubli C.*, Beobachtungen über Arsenüberempfindlichkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 52, S. 2452.
- Steffan P.*, Morphologische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Heilmittel auf Trypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. 1922, Bd. 96, S. 263.

- Steinberg*, Über die Erhöhung der spirilloziden Wirkung des Salvarsans in Verbindung mit Traubenzucker. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1523.
- Steinebach R.*, Beitrag zur Kenntnis der Sehstörungen nach Atoxyl. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 1116.
- Steiner G.¹⁾*, Histopathologische Befunde am Zentralnervensystem syphilitischer Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 984.
- ²⁾, Moderne Syphilisforschung und Neuropathologie. Habilitationsschrift, Straßburg 1913.
- ³⁾, Experimentelle Syphilis. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psych. 1920, Ref., Bd. 20, S. 229.
- Steinfeld J.*, Zur Frage der Superinfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 10, S. 446.
- Steiniger O.*, Die Salvarsantherapie in der Veterinärmedizin. Inaug.-Diss. Dresden 1919.
- Stejskal M.*, Spirochäten und Antiluetica. Derm. Wochenschr. 1919, Bd. 69, S. 651.
- Steppuhn O.* und *Brychonenko S.*, Über die Wirkung von „Bayer 205“ auf die Blutgerinnung in vivo und in vitro. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 140, S. 1.
- Sterling-Okuniewski St.*, Beitrag zur Bakteriologie der Recurrensspirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke. Zentralbl. f. Bakt. 1919, I., Orig., Bd. 82, S. 456.
- Stern C.¹⁾*, Über die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injektion konzentrierter Lösungen. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 14, S. 416.
- ²⁾, Über Entstehung und Verhütung von Salvarsanschädigung. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 41, S. 1127.
- Stetson D. L.*, Report on the use of a permanent solution of arsphenamin. Arch. of derm. and syph. 1920, Vol. 2, p. 324.
- Stevens J. H.*, Syphilis. New York med. Journ. 1921, Vol. 114, p. 508.
- Sticker A.*, Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiß. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30, S. 1891.
- Stockman S.*, The treatment of Redwater in cattle (bovine Piroplasmosis) with Trypan-blue. Journ. of comp. Path. and Ther. 1909, Vol. 22, p. 321.
- Stokes J. H.¹⁾*, Atropin and induced antianaphylaxis as a protection against acute arsphenamin reactions. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 72, p. 241.
- ²⁾, The protection of the kidney in intensive antisyphilitic treatment, with special reference to the influence of dental focal infections. Med. Clin. North Amer. 1919, Vol. 3, p. 82 und 844.
- ³⁾, Diskussionsbemerkungen. Arch. of derm. and syph. 1920, Vol. 2, p. 334.
- ⁴⁾, The applications and limitations of the arsphenamins in therapeutics. Arch. of Derm. and Syph. 1921, Vol. 2, p. 303.
- Stokes J. H.* und *Busman G. J.*, Tubing as a cause of reaction to intravenous injection especially to arsphenamin. Preliminary report. Journ. Am. med. Ass. 1920, Vol. 74, p. 1013.
- Stokes J. H.* und *Cathcart E. P.*, Contributory factors in pastarsphenamin dermatitis with special reference to the influence of focal and intercurrent infection. Arch. of Derm. and Syph. 1923, Vol. 7, p. 14.
- Stokes J. H.* und *Osborne E. D.*, Relative effectiveness of various forms of treatment in neurosyphilis. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 708.
- Stokes J. H.*, *Ruedemann R.* und *Lemon W. S.*, Epidemic infectious jaundice and its relation to the therapy of syphilis. Arch. of int. Med. 1920, Vol. 26, p. 521.

- Stollé R.* und *Fechtig O.*, Über die Bestimmung des Arsens in organischen Verbindungen. Ber. d. deutsch. pharmazeut. Ges. 1923, Bd. 33, S. 5.
- Strathy G. S., Smith C. H. F.* und *Hannah B.*, Delayed arsenical poisoning. Lancet 1920, I., p. 802.
- Strauss A., Sidlick D. M., Mallas M. L.* und *Crawford B. L.*, The therapeutic index of silver arspenamin: comparison with that of arspenamin and neo-arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 78, p. 632.
- Strauss L.* und *Buerkmann W.*, Der Einfluß des Salvarsans auf die Bilirubinreaktion im Blutserum bei Lueskranken, zugleich ein Beitrag zur Frage der Salvarsanschädigungen. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 1407.
- Strickler A.*, A review of the clinical significance of the Wassermann reaction. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 78, p. 962.
- Strickler A.* und *Munson H. G.*, A clinical study of the reactions following the intravenous injections of salvarsan in nonsyphilitic persons. Arch. of Derm. and Syph. 1920, Vol. 2, p. 697.
- Strickler A., Munson H. G.* und *Sidlick D. M.*, A positive Wassermann test in non-syphilitic patients after intravenous therapy. Journ. Am. med. Ass. 1920, Vol. 75, p. 1488.
- Strong R. P.*¹⁾, The specific cure of yaws with dioxidyamidoarsenobenzol. Philipp. Journ. of Sc. Ser. B, 1910, Vol. 5, p. 433.
- ²⁾, The treatment of yaws (framboesia) with arsenobenzol (salvarsan). Journ. of exp. Med. 1911, Vol. 13, p. 412.
- ³⁾, Die spezifische Behandlung von Framboesie mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 8, S. 398.
- ⁴⁾, Wirkung des Mittels Ehrlich-Hata „606“ auf Framboesie. In *P. Ehrlich*, Abh. üb. Salvarsan, Bd. 1, S. 352, München 1911, *Lehmann*.
- Strong R. P.* und *Teague O.*, The treatment of trypanosomiasis with special reference to surra. Philipp. Journ. of Sc. 1910, Sect. B, Med. Sc., Vol. 5, p. 21.
- Strubell A.*, Pharmakodynamische Probleme, II. Die pharmakologische Beeinflussung des opsonischen Index. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 23, S. 1076.
- Strzyzowski C.*¹⁾, Über eine im Salvarsan (606) in sehr geringen Mengen vorkommende Schwefelverbindung. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Bd. 47, Nr. 6, S. 176.
- ²⁾, L'élimination du 606. Revue méd. de la Suisse romande 1917, T. 37, p. 1.
- Stühmer A.*¹⁾, Über Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 45, S. 2447.
- ²⁾, Zur Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans. Arch. f. Derm. u. Syph. 1914, Bd. 120, S. 589.
- ³⁾, Salvarsanserum. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 745; Nr. 20, S. 1101 und Nr. 49, S. 2338.
- ^{3a)}, Über lokale („primäre“) Krankheitserscheinungen an der Stelle der Infektion bei der Naganaerkrankung des Kaninchens („Trypanosomenschancker“). Ihre Bedeutung für die Beurteilung des Verlaufes der Kaninchentrypanosomiasis. Übergang des „primären“ in das „sekundäre“ Krankheitsstadium (Rezidivstammbildung). Zeitschr. f. Immunitätsf. 1915, Orig., Bd. 24, S. 315.
- ⁴⁾, Die Vermeidung der Gefahren einer Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschrift 1917, Nr. 40, S. 1295.
- ⁵⁾, Die Abgrenzung der ersten von der zweiten Krankheitsperiode bei der Syphilis auf Grund experimenteller Trypanosomenstudien. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 5, S. 122; Nr. 6, S. 152, und Nr. 7, S. 177.

- Stühmer A.*⁶⁾, Fragen des Syphilisablaufes im Lichte experimenteller Trypanosomenforschung. Arch. f. Derm. 1921, Orig., Bd. 132, S. 329.
- Stümpke G.*¹⁾, Salvarsan und Fieber, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 4, S. 159.
- ²⁾, Über Afeñil zur Verhütung gewisser Salvarsanschäden. Med. Klin. 1922, Nr. 30, S. 965.
- Stümpke G. und Siegfried P.*, Über das Verhalten des Salvarsans im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 39, S. 1793.
- Suggett O. L.*, Sodium cacodylate in syphilis. New York med. Journ. 1911, Vol. 93, p. 674.
- Surbeck K.*, Zilversalvarsan en sulfoxylat bij malaria. Geneesk. Tijdschr. v. Nederlandsch-Indie 1922, Afl. 6, Deel 62.
- Svenson N.*, Rekurrens mit Salvarsan behandelt. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48, S. 2248.
- Swift H. F.*¹⁾, Anaphylaxis to salvarsan. Journ. Am. Med. Ass. 1912, Vol. 59, p. 1236.
- ²⁾, Absorption of arsenic following intramuscular injections of salvarsan and neosalvarsan. Journ. of exp. med. 1913, Vol. 17, p. 83.
- ³⁾, A study of serum salvarsanized in vitro. Journ. of exp. med. 1916, Vol. 24, p. 373.
- ⁴⁾, Observations on types of response in treatment of syphilis of the central nervous system. Am. Journ. of Syph. 1917, Vol. 1, p. 524.
- Swift H. F. und Ellis A. W. M.*¹⁾, The elimination of febrile reactions following intravenous injections of salvarsan. Journ. Am. med. Ass. 1911, Vol. 57, p. 2051.
- — ^{1a)}, The direct treatment of syphilitic diseases of the central nervous system. New York med. Journ. 1912, 13. Juli.
- — ²⁾, A study of the spirochaeticidal action of the serum of patients treated with salvarsan. Journ. of exp. med. 1913, Vol. 18, p. 435.
- — ³⁾, The treatment of syphilitic affections of the central nervous system with special reference to the use of intraspinal injections. Arch. int. Med. 1913, Vol. 12, p. 331.
- Sydenham Th.*, Opera universa medica. Herausgegeben v. *Gottl. Kühn*, Leipzig 1827, *Voss*.
- Taege K.*¹⁾, Erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch die Behandlung seiner stillenden Mutter mit 606. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33, S. 1725.
- ²⁾, Erfahrungen und Beobachtungen bei der Behandlung der Syphilis mit *Ehrlich-Hatas* Präparat 606. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 42, S. 2180.
- ^{2a)}, Salvarsanprophylaxe. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 30, S. 841.
- ³⁾, Zur Giftigkeit des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 21, S. 606.
- Takashi und Miyabe*, Über den Einfluß der intravenösen Salvarsaninjektion bei Nierenleiden. Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urol. 1911, Bd. 11, Nr. 11.
- Tallo F.*, Azione in vitro del neosalvarsan sui bacilli del carbonchio da coltura (senza capsula) e sui bacilli provenienti dall' organismo animale (con capsula). Rif. med. 1920, Vol. 36, Nr. 50, p. 1145.
- Tamura H.*, Mikrochemische Untersuchung der Arsenverbindungen. I. Mitt. Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urol. 1915, Vol. 15, S. 1; II. Mitt. ebenda. Festschr. f. *Keizo Dohi*, p. 253, Tokio 1917.
- Tanon L. und Dupont A.*, Traitement de la trypanosomiase humaine. Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris, 1913, T. 29, p. 975.
- Taute M.*, Ärztliches aus dem Kriege in Ostafrika 1914 bis 1918. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1919, Bd. 23, S. 523.

- Teichmann E.*, Die Empfindlichkeit von Naganastämmen gegen Arsen und Antimon. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 81, S. 284.
- Tendron E.*, Recherches sur l'élimination de l'arsénic après injection sous-cutanée d'arsénophénylglycine. Bull. Soc. Path. exot. 1909, T. 2, p. 625.
- Terry B. T.*¹⁾, Chemo-therapeutic trypanosome studies with special reference to the immunity following cure. Monogr. of the *Rockefeller Inst. f. med. Res.* 1911, Nr. 3,
- ²⁾, The action of atoxyl. Proc. Soc. f. exper. Biol. and Med. 1912, Vol. 9, p. 41.
 - ³⁾, The influence of heat upon the toxicity for trypanosomes of blood containing transformed atoxyl. Variations in the toxic effect on trypanosomes in vitro caused by altering the number of the organisms. Journ. of pharm. and exp. ther. 1913, Vol. 4, p. 361.
 - ⁴⁾, The influence that serum exerts upon trypanosomes, with special reference to its use for experiments in vitro with atoxyl and paraaminophenylarsenoxyl. Journ. of exp. med. Vol. 21, 1915, p. 250.
 - ⁵⁾, Different amounts of transformed atoxyl produced by incubating one per cent. and ten per cent. Atoxyl in Blood. Journ. of exp. med. 1915, Vol. 21, p. 258.
 - ⁶⁾, The effect of heat on the transforming and binding power of blood. Journ. of exp. med. 1915, Vol. 21, p. 267.
- Theiler A.*¹⁾, The treatment of redwater in cattle with trypanblue. Veterinary Journ. 1912, p. 64.
- ²⁾, Das Trypanblau und Trypanrot in der Behandlung der Piroplasmosen und deren praktische und theoretische Bedeutung. Zeitschr. f. Infektionskr. usw. der Haustiere 1912, Bd. 11, S. 305.
- Thévenot L. und Brissaud E.*, Modifications des globules sanguins après injection de 606. Progrès méd. 1912, T. 40, p. 29.
- Thiroux A.*, De l'émétique d'aniline associé à l'atoxyl dans le traitement de la maladie du sommeil. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 194.
- Thiroux A. und d'Anfreville L.*¹⁾, La maladie du sommeil au Sénégal, trois cas traités, guérison dans un cas. Bull. Acad. de Méd., Sitzung vom 26. Februar 1907.
- — ²⁾, Quelques considérations sur la thérapeutique dans la trypanosomiase humaine. Bull. Soc. Path. exot. 1909, T. 2, p. 51.
 - — ³⁾, La maladie du sommeil et les trypanosomiasis animales au Sénégal. Paris 1911. *Baillière et fils.*
- Thiroux A., Bouvelot C. und Arlo J.*, Hypertoxicité du novarsénobenzol pour les lapins préparés par injections sous-cutanées de serum de mouton. C. r. Soc. de Biol. 1923, T. 88, p. 491.
- Thiroux A. und Teppaz M. L.*¹⁾, Traitement des trypanosomiasis chez les chevaux par l'orpiment seul ou associé à l'atoxyl ou à l'émétique de potasse. Ann. de l'Inst. Past. 1910, T. 24, p. 220.
- — ²⁾, Traitement du Surra chez le dromadaire par l'orpiment seul ou associé à l'émétique ou à l'atoxyl. Ann. de l'Inst. Past. 1910, T. 24, p. 234.
- Thom B. P.*, Strain in spirochetes. Am. Journ. of syph. 1921, Vol. 5, p. 9.
- Thomas H. W.*¹⁾, The experimental treatment of trypanosomiasis in animals. Proc. Roy. Soc., Ser. B, 1905, Vol. 76, p. 589.
- ²⁾, Some experiments in the treatment of trypanosomiasis. Brit. med. journ. 1905 I., p. 1140.
- Thomas H. W. und Breinl A.*, Report on Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping sickness. Liverpool School of trop. med., Memoir XVI, 1905.

- Thomson J. D.* und *Cushny A. R.*, On the action of antimony compounds in trypanosomiasis in rats. Proc. Roy. Soc., Ser. B, 1910, Vol. 82, p. 249.
- Tillmans J.* und *Mildner H.*, Über die Prüfung des destillierten Wassers auf Brauchbarkeit für die Bereitung von Salvarsanlösungen. Zeitschr. f. angew. Chem. 1915, Bd. 28, S. 469.
- Tilp*, Histologische Befunde an inneren Organen syphilitischer Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 13, S. 735.
- Tinel J.* und *Leroide J.*, Recherches sur la perméabilité à l'arsenic des méninges normales et pathologiques. C. r. Soc. de Biol. 1913, T. 74, p. 1073.
- Tissier P. L.*, Anaphylaxie et thérapeutique. Bull. génér. de théér. 1911, T. 161, p. 899.
- Tobey E. N.*, The curative action of atoxyl in the treatment of trypanosomiasis. Boston med. and surg. Journ. 1907, Vol. 156, p. 31.
- Tobler Th.*, Über chronische universelle Argyrie nach intravenöser und peroraler Collargoldarreichung. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 31, S. 774.
- Todd J. L.*, The treatment of human trypanosomiasis by atoxyl. Brit. med. journ. 1906, I, p. 1037.
- Tokuda K.¹⁾*, Refractometric studies in human syphilis with special reference to changes during treatment with arsphenamin and neo-arsphenamin. Arch. of Derm. and Syph. 1921, Vol. 4, p. 512.
- ²⁾, Refractometric studies with the sera of syphilitic patients under arsphenamin and neo-arsphenamin treatment. Proc. of the Soc. f. exp. biol. and med. 1921, Vol. 18, p. 151.
- Toledo y Valéro R. A., de*, Influencia del „Silbersalvarsan“ sobre los leucocitos circulantes en la sangre. Arch. di cardiol. y hematol. 1921, Vol. 2, p. 357.
- Tollens C.¹⁾*, Zur Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsansublimat nach *Linser*. Ther. Halbmonatsh. 1921, Bd. 35, S. 212.
- ²⁾, Über die Kolloidnatur des Quecksilbers bei der intravenösen Injektion von Neosalvarsan-Quecksilbersalzmischungen. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 15.
- Tomasczewski E.¹⁾*, Untersuchungen über die Wirkung des Quecksilbers und Jods bei der experimentellen Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 14, S. 653.
- ²⁾, Über eine einfache Methode, bei Kaninchen Primäraffekte zu erzeugen. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 22, S. 1025.
- ³⁾, Über die Ergebnisse der Superinfektion bei der Syphilis der Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 31, S. 1447.
- ^{3a)}, Über die Wirkung des *Ehrlichschen Hata*-Präparates auf die Syphilis des Kaninchens. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33, S. 1552.
- ⁴⁾, Über Kaninchen- und Meerschweinchensyphilis. Derm. Zeitschr. 1911, Bd. 18, S. 1.
- ⁵⁾, Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal intramuskulärer Salvarsaninjektionen. Charité-Ann. 1911, Bd. 35, S. 1.
- ⁶⁾, Über die Todesfälle nach intravenösen Injektionen von Salvarsan und Neosalvarsan. Derm. Zeitschr. 1913, Bd. 20, S. 283.
- Tommasi*, Alcune ricerche sperimentali sulle alterazioni locali e generali successive all' uso del Salvarsan. Giorn. ital. delle Malatt. ven. e della pelle 1912, Vol. 53, Nr. 4, p. 12.
- Tommasi L.* und *Mibelli A.*, Il neo ed il neargirolo dell' istituto chemioterapico italiano di Firenze. Giorn. ital. delle Malatt. ven. e d. pelle 1923, Vol. 64, p. 452.

- Toni G., de*, Ricerche sulla permeabilità meningeae agli ioduri. *Riforma med.* 1923, Vol. 39, p. 25.
- Tonin M. P.*, Ein durch 606 geheilter Fall von Lyssa beim Menschen. *Il Policlinico*, Sez. pratica, 1912, Nr. 29, p. 1041.
- Toyama J. und Kolmer J. A.*, The influence of arsphenamin and mercuric chlorid on complement and antibody production. *Journ. of Immun.* 1918, Vol. 3, p. 301.
- Toyoda H.*, Über die Serumfestigkeit der Rekurrensspirochäten und die Heilung dieser Krankheit. *Kitasato Archives for experimental medicine* 1920, Vol. 4, p. 40.
- Treupel W.*, Untersuchungen über das Verweilen des Salvarsans in der Blutbahn bei intravenöser Injektion konzentrierter wässriger und konzentrierter Serum-Salvarsanlösungen. *Derm. Zeitschr.* 1915, Bd. 22, S. 82.
- Trocello E.*, La cura della lue cerebro-spinale con i composti lipoidei di mercurio e di iodio. *Ann. di med. nav. e col.* 1922, Vol. 1, p. 210.
- Trossarello M.*¹⁾, Il 606 per via rettale nella cura della sifilide. *Gazz. degli osp.* 1912 Vol. 33, p. 1410.
- ²⁾, La reazione di Almen-Nylander positiva dopo l'iniezione di arsenobenzoli. *La riforma med.* 1920, Nr. 31.
- ³⁾, Tentativi di chemioterapia nella blenorragia. *Pathologica* 1922, Vol. 14, p. 134.
- Trost W.*, Über den Einfluß des Salvarsans auf die Blutgerinnung. *Arch. f. Derm.* 1922, Bd. 139, S. 125.
- Trout C. L.*, Treatment of trypanosomiasis by various methods. *Journ. of trop. Med. and Hyg.* 1921, Vol. 24, p. 321.
- Truffi M.*¹⁾, Über die Übertragung eines menschlichen syphilitischen Primäraffektes auf die Haut des Kaninchens. *Zentralbl. f. Bakt.* 1909, I., Orig., Bd. 48, S. 597.
- ²⁾, Übertragung der Syphilis auf das Kaninchen. *Zentralbl. f. Bakt.* 1909, I., Orig., Bd. 52, S. 555.
- ^{2a)}, Transmissione della sifilide al coniglio. *Biochimica e Terapia speriment.*, Anno I, 1909, p. 289.
- ³⁾, Neue Untersuchungen über die Syphilis des Kaninchens. *Med. Klin.* 1910, Nr. 7, S. 269.
- ⁴⁾, Über die Empfänglichkeit des Kaninchens gegenüber syphilitischen Reinfektionen. *Zentralbl. f. Bakt.* 1910, I., Orig., Bd. 54, S. 337.
- ⁵⁾, Sull'azione dell' „Héctine“ nella sifilide. *Biochimica e Terapia Sperimentale*. Anno 3, 1911, fasc. 6.
- ⁶⁾, Azione dell'oro nella sifilide sperimentale. *Pathologica* 1913, Vol. 5, Nr. 112, p. 397.
- ⁷⁾, Il bismuto nella terapia della sifilide. *Giorn. it. d. mal. ven.* 1922, Vol. 63, p. 369.
- Truffi M. und Sabbia U.*, Intorno all'azione dell'arsenobenzolo sulla spirocheta pallida. *Pathologica* 1911, Vol. 3, p. 642.
- Tryb A.*, Histologische Veränderungen des Gewebes nach Einspritzungen von Salvarsan. *Monatsh. f. prakt. Derm.* 1911, Bd. 52, S. 405.
- Tsanck A.*¹⁾, Incogulabilité sanguine in vitro par les arsénobenzènes. *C. r. Soc. de Biol.* 1921, T. 84, p. 117.
- ²⁾, Choc passif chez le cobaye par injection intracardiaque de sérum d'intolérants et d'arsénobenzène. *C. r. Soc. de Biol.* 1921, T. 85, p. 839.
- Tsuchiya S.*, Experimentelle Studien über das Übergehen einiger Arzneien zur Cerebrospinalflüssigkeit. *Shinkeigaku Zasshi* (Tokyo), 1921, Vol. 20, p. 97.
- Tsuneoka R.*, Über die Spirochaeta von Rattenbißkrankheit. *Kyoto Igaku Zasshi* 1917, Vol. 14, Nr. 4.

- Tsuzuki M.*¹⁾, Die Kombinationstherapie der Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Hyg. 1911, Bd. 68, S. 364.
- ²⁾, Antiluetin, ein neues Mittel der Kombinationstherapie. Deutsche med. Wochenschrift 1913, Nr. 21, S. 985.
- ³⁾, Über die intravenöse Injektion des Antiluetins. Schweiz. Rundschau f. Med. 1921, Bd. 21, S. 229 und 241.
- Tsuzuki M., Ichibagase K., Hagashi H. und Htano.* Die therapeutische Wirkung des Antiluetins. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 988.
- Tunncliffe R.* The action of neoarsphenamin and neosalvarsan on the phagocytic activity of leucocytes. Journ. of infect. Dis. 1922, Vol. 30, p. 545.
- Turnbull H. M.*, Results of the examination of tissues from eight cases of death following injections of salvarsan. Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser. Nr. 55, p. 5, London 1920.
- Uhlenhuth P.*¹⁾, Diskussionsbemerkungen. Verein f. inn. Med. Berlin, 15. Mai 1907; Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 22, S. 700.
- ²⁾, Diskussionsbemerkungen, Verein f. inn. Med., Berlin, 24. Juni 1907; Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 30, S. 1237.
- ³⁾, Behandlung der Schlafkrankheit. Vortrag auf dem 3. deutschen Kolonialkongreß 1910 zu Berlin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 31 (siehe auch Verh. d. Kongresses, Sektion II, S. 234, Berlin 1910, *Dr. Reimer.*)
- ⁴⁾, Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten. Berlin und Wien 1911, *Urban & Schwarzenberg.*
- ⁵⁾, Ergebnisse experimenteller Syphilisforschungen. Med. Klin. 1922, Nr. 38, S. 1210; Nr. 39, S. 1246, und Nr. 40, S. 1273.
- Uhlenhuth und Fromme*¹⁾, Untersuchungen über die Ätiologie, Immunität und spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus). Zeitschr. f. Immunitätsf. 1916, Orig., Bd. 25, S. 317.
- ²⁾, Weilsche Krankheit (infektiöser Icterus) unter besonderer Berücksichtigung der epidemiologischen Verhältnisse. Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkriege 1914/18. Herausgegeben v. O. v. *Schjerning*, Bd. 7, S. 461, Leipzig 1922, J. A. Barth.
- Uhlenhuth P. und Gross*, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd. 27, S. 231.
- Uhlenhuth, Gross und Bickel*, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 4, S. 129.
- Uhlenhuth P. und Haendel*, Vergleichende Untersuchungen über die Spirochäten der in Afrika, Amerika und Europa vorkommenden Rekurrenserkrankungen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd. 26, S. 1.
- Uhlenhuth P., Hoffmann E. und Roscher K.*, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 22, S. 873.
- Uhlenhuth P., Hoffmann E. und Weidanz O.*, Über die präventive Wirkung des Atoxyls bei experimenteller Affen- und Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 39, S. 1590.
- Uhlenhuth, Hübener und Woiße*, Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd. 27, S. 256.
- Uhlenhuth P. und Hügel G.*, Weitere Mitteilungen über die chemotherapeutische Wirkung neuer Antimonpräparate bei Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 50, S. 2455.

Uhlenhuth und *Manteufel*¹⁾, Chemotherapeutische Versuche mit einigen neueren Atoxylpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1908, Orig., Bd. 1, S. 108.

— — ²⁾, Über die Wirkung von atoxylsaurem Quecksilber bei Spirochätenkrankheiten, insbesondere bei der experimentellen Syphilis. Med. Klin. 1908, Nr. 43, S. 1651.

— — ³⁾, Über den Einfluß von Alkoholgaben bei der Behandlung der Hühnerspirochätose mit Atoxyl. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1910, Bd. 36, Suppl.-Bd., S. 2.

Uhlenhuth P. und *Mulzer P.*¹⁾, Demonstrationen in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1909, Nr. 51, S. 2326, und 1910, Nr. 4, S. 161.

— — ²⁾, Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischer Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 27, S. 1262.

— — ³⁾, Weitere Mitteilungen über Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44, S. 2031.

— — ⁴⁾, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Therapie der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der Impfsyphilis der Kaninchen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1913, Bd. 44, S. 307.

Uhlenhuth P., *Mulzer P.* und *Hügel G.*, Die chemotherapeutische Wirkung von organischen Antimonpräparaten bei Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 9, S. 393.

Uhlenhuth und *Seiffert*, Zur Chemotherapie der Kaninchensyphilis mit organischen Antimonpräparaten. Zentralbl. f. Bakt. 1922, I. Orig., Bd. 89, S. 177.

Uhlenhuth P. und *Weidanz O.*, Untersuchungen über die präventive Wirkung des Atoxyls im Vergleich mit Quecksilber bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 20, S. 862.

Uhlenhuth und *Woithe*, Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1908, Bd. 29, S. 403.

*Ullmann K.*¹⁾, Einfluß der Technik der Injektionsmethoden auf Remanenz und Wirkungsweise der Hg- und As-Präparate. Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 13, 15 und 16.

— ²⁾, Die Ausscheidungs- und Remanenzverhältnisse des Salvarsans in ihren Beziehungen zur Therapie. Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 4, S. 159.

— ³⁾, Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. Arch. f. Derm. 1913, Bd. 114, S. 511.

— ⁴⁾, Zur Frage der Parasitotropie und Toxizität des Salvarsans (Neosalvarsans). Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5, S. 161, und Nr. 6, S. 216.

— ⁵⁾, Über Organotropie und Parasitotropie des Atoxyls und Salvarsans. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 465.

— ⁶⁾, Zur Organotropie der Salvarsanpräparate. II. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 23, S. 929, und Nr. 24, S. 978.

— ⁷⁾, Zur Salvarsanintoxikation. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 28, S. 1181.

— ⁸⁾, Experimentelles zur Arsenikwirkung auf die Organe. Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 838.

- Ullmann K.*⁹⁾, Die intravenöse Zufuhr in ihrer Wirkung auf die Leber und andere Organe, speziell für Arsen und die gleichartige Arzneigruppe. Naturforschervers. Leipzig 1922, Abt. 26, Dermatologie und Syphilidologie. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. 1923, Bd. 7, S. 160.
- Ullmann K.* und *Haudek M.*, Röntgenologische Studien zur Resorption von Quecksilber- und Arsenobenzolinjektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 3, S. 85.
- Ulrich*, Die Behandlung Schlafkranker und die Wirkung der hierbei angewandten Arzneimittel in den Schlafkrankenlagern Kigaronna und Kishanje während der Zeit ihres dreijährigen Bestehens. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 41.
- Underhill F. P.* und *Davis S. H.*, The excretion of arsenic after serial administration of arsphenamin and neo-arsphenamin. Arch. of derm. and syph. 1922, Vol. 5, p. 40.
- Uselli P.*, Meccanismo di azione del 606 sulla spirocheta pallida. Giorn. ital. Mal. ven. 1913, Vol. 53, Nr. 2.
- Valente F. P.*¹⁾, Note sur la syphilis expérimentale du lapin. Arqu. do Instituto bact. Camara Pestana, Lissabon 1918, Vol. 5, Nr. 1, p. 1.
- ²⁾, Sur l'étiologie et la pathogénie de la paralysie générale. Arqu. do Instituto bact. Camara Pestana, Lissabon 1918, Vol. 5, Nr. 1, p. 29.
- Valenti A.*, Contributo allo studio del comportamento nell'organismo di alcuni derivati arsenicali organici. Arch. di Farmacol. sperim. 1912, Vol. 13, p. 165.
- Valentine Basil*, His triumphant chariot of Antimony with annotations of *Theodore Kirkringius* M. D. Published in London 1678; cit. nach *M. Nierenstein*⁸⁾.
- Valk J. W., van der*, Een giftige Serie Neosalvarsaan Nr. B 39 505. Nederl. Tijdschrift voor Geneesk. 1921, Bd. 65, II., Nr. 11.
- Vassal J. J.*¹⁾, Action des couleurs de benzidine sur le spirille de la „Tick fever“ (Sp. *Duttoni*). C. r. Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 414..
- ²⁾, Atoxyl in the treatment of Malaria. Philippine Journ. of Sc. Sect. B, Med. Sc. 1909, Vol. 4, p. 1.
- Velu H.*, La trypanosomiase des chevaux du maroc. Essais du traitement. Bull. Soc. Path. exot. 1918, T. 11, p. 448.
- Vennin*, Le traitement de la syphilis dans l'armée par le salvarsan et les substances alliés. Proceed. 13 th int. med. Congress, London 1913, Section 13, p. 176.
- Vial J.*, A propos du sort des arsénicaux antisypilitiques dans l'organisme. C. r. Soc. de Biol. 1923, T. 88, p. 525.
- Vivo G., del*, Su di un nuovo arsenobenzolo il „sulfarsenol“. Giorn. it. delle mal. ven. e della pelle, 1921, Nr. 4.
- Voegtlin C.*, The limitations of intravenous medication. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 79, p. 421.
- Voegtlin C., Armstrong C.* und *Dyer H. A.*, The curative action of sulpharsphenamine in experimental syphilis. Publ. Health Rep. 1923, Vol. 38, Nr. 32, p. 1815.
- Voegtlin C., Dyer H. A.* und *Leonard C. S.*, On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm. Ibid. 1923, Vol. 38, Nr. 33, p. 1882.
- Voegtlin C., Dyer H. A.* und *Miller D. W.*, Quantitative studies in chemotherapy VII. Effect of ligation of the ureters or bile duct upon the toxicity and trypanocidal action of arsenicals. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922, Vol. 20, p. 129.
- Voegtlin C.* und *Johnson J. M.*, The preparation of sulpharsphenamine. Journ. of the Am. chem. Soc. 1922, Vol. 44, p. 2573.

- Voegtlin C., Johnson J. M. und Dyer H.*¹⁾, Sulpharsphenamine. Its manufacture and its chemical and chemotherapeutic properties. Publ. Health Rep. 1922, Vol. 37, p. 2783.
- — —²⁾, Viscosity as an indicator of the toxicity of arsphenamine solutions. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1923, Vol. 21, p. 210.
- Voegtlin C., Johnson J. M., Dyer H. und Thompson J. W.*, Further observations on the relation between chemical constitution and chemotherapeutic action of arsenicals. Ibid. 1923, Vol. 21, p. 209.
- Voegtlin C. und Miller D. W.*, The relative parasitocidal value of arsphenamine and neoarsphenamine, with a description of the trypanocidal test. Publ. Health Rep. 1922, Vol. 37, p. 1627.
- Voegtlin C. und Smith H. W.*¹⁾, Quantitative studies in chemotherapy. I. The trypanocidal action of antimony compounds. Journ. of pharm. and exp. ther. 1920, Vol. 15, p. 453.
- — —²⁾, Quantitative studies in chemotherapy. II. The trypanocidal action of arsenic compounds. Journ. of pharm. and exp. ther. 1920, Vol. 15, p. 475.
- — —³⁾, Quantitative studies in chemotherapy. III. The oxydation of arsphenamine. Journ. of pharm. and exp. ther. 1921, Vol. 16, p. 199.
- — —⁴⁾, Quantitative studies in chemotherapy. IV. The relative therapeutic value of arsphenamine and neoarsphenamine of different manufacture. Journ. of pharm. and exp. ther. 1921, Vol. 16, p. 449.
- — —⁵⁾, Quantitative studies in chemotherapy. V. Intravenous versus intramuscular administration of arsphenamine. Curative power and minimum effective dose. Journ. of pharm. and exp. ther. 1921, Vol. 17, p. 357.
- Voegtlin C., Smith M. J., Dyer H. und Thompson J. W.*, Penetration of arsenic into the cerebrospinal fluid, with particular reference to the treatment of protozoal infections of the central nervous system. Public Health Reports 1923, Vol. 38, Nr. 19, p. 1003.
- Voegtlin C. und Thompson J. W.*, Quantitative studies in chemotherapy. VI. Rate of excretion of arsenicals, a factor governing toxicity and parasitocidal action. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922, Vol. 20, p. 85.
- Vörner H.*, Zur Organotropie der *Spirochaeta pallida*. Med. Klin. 1920, Nr. 44, S. 1138.
- Voithenberg V., v.*, Ein schwerer Fall von Encephalitis nach Salvarsan, geheilt unter Suprareninigenaben. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 7, S. 217.
- Volk R.*¹⁾, Über eine vereinfachte Injektionsmethode des Salvarsans. Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- — —²⁾, Diskussionsbemerkungen. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44, S. 1824.
- Vorweck*, Versuche mit Salvarsan bei Schlafkrankheit. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 330.
- Wachenfeld*, Zur Frage des Fiebers und anderer Nebenerscheinungen bei der Anwendung des Salvarsans. Derm. Wochenschr. 1912, Bd. 54, S. 341.
- Wadhams S. H. und Hill E. C.*, Three cases of amebic dysentery treated with salvarsan. Journ. Am. Med. Ass. 1913, Vol. 61, p. 385.
- Wälsch L.*, Ein Fall von Atoxylvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 19, S. 937.
- Wagner W.*, Über den Wert gleichzeitig kombinierter Salvarsantherapie vom klinischen Standpunkte. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27, S. 780.

- Walker E. W. A.*, The influence of salvarsan treatment on the development and persistence of immunity, as indicated by measurements of agglutinins. Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser. Nr. 55, p. 45, London 1920.
- Walter E.*, Versuche über die Resorptionsfähigkeit einer Salvarsansalbe unter Berücksichtigung der Verwendungsmöglichkeit derselben zur Syphilisprophylaxe. Zentrabl. f. Bakt. 1911, I., Orig., Bd. 59, S. 452.
- Walther W. und Pfeiler W.*, Ein Fall einer gewissen „205-Festigkeit“ bei einer beschäleuechekranken Stute. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 14, S. 173.
- Warthin A. S.¹⁾*, The persistence of active lesions and spirochetes in the tissues of clinically inactive or „cured“ syphilis. Am. Journ. of med. Sc. 1916, Vol. 152, p. 508.
- ²⁾, The new pathology of syphilis. Am. Journ. of Syphilis 1918, Vol. 2, p. 425.
- Warthin A. S., Buffington E. und Wanstrom R. C.*, A study of rabbit spirochetosis. Journ. of infect. Dis. 1923, Vol. 32, p. 315.
- Wassermann A., v.*, Neue experimentelle Forschungen über Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 193.
- Wassermann A., v. und Ficker M.*, Reinkulturen der Spirochaeta pallida in festem und flüssigem Nährboden sowie Übertragung dieser Kulturen auf Tiere. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 1101.
- Watson A.*, Dourine, its pathogenicity and a practical test of the efficacy of drug treatment, with especial reference to the action of atoxyl and arsenophenylglycin. Report of the veterinary director general and live stock commissioner for the year ending March 31. 1911. Ottawa 1911, und Journ. of comparat. Path. and Ther. 1912, Vol. 25, p. 39.
- Webb E. C.*, Trypanosomiasis of donkeys and mules in the anglo-egyptian sudan. Some results of transmission experiments and arsenical treatment. Journ. of comp. Path. and Ther. 1915, Vol. 28, p. 1.
- Weber H.*, Über Immunisierungs- und Behandlungsversuche bei Trypanosomenkrankheiten. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 576.
- Weber und Fuerstenberg*, Zur Arsenbehandlung der experimentellen Nagana (Tsetse). Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 26, S. 1131.
- Weber H. und Krause M.*, Zur Farbstoffbehandlung der künstlichen Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 7, S. 192.
- Webster J.*, Excretion and secretion of salvarsan and neosalvarsan. Analyst (London) 1916, Vol. 41, p. 231.
- Wechselmann W.¹⁾*, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol, (Ehrlich-Hata „606“). 2 Bände, Berlin 1911 und 1912, Verlag *Osk. Coblentz*.
- ²⁾, Neuere Erfahrungen über intravenöse Salvarsaninjektionen ohne Reaktionserscheinungen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 28, S. 1510.
- ³⁾, Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Berlin und Wien 1913, *Urban & Schwarzenberg*.
- ⁴⁾, Über die Gewichtsverhältnisse nur mit Salvarsan behandelter Syphilitiker unter der Kriegsernährung in den Jahren 1916 und 1917. Med. Klin. 1917, Nr. 46, S. 1216.
- Wechselmann W. und Arnheim G.*, Über die Widerstandsfähigkeit lokaler Spirochätenherde gegenüber reiner Salvarsantherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 19, S. 943.

- Wechselmann W. und Bielschowsky M., Thrombose der Vena magna galeni als Ursache von Salvarsantodesfällen. Derm. Wochenschr. 1919, Bd. 69, S. 763.
- Wechselmann W. und Hohorst W., Über den Einfluß der Salvarsanbehandlung auf den Bilirubingehalt des Blutserums. Arch. f. Derm. 1921, Bd. 136, S. 285.
- Wechselmann W., Lockemann G. und Ulrich W., Über den Arsengehalt von Blut und Harn nach intravenöser Einspritzung verschiedener Salvarsanpräparate und seine Beziehung zu den Salvarsanschädigungen. Arch. f. Derm. 1923, Bd. 142, S. 163.
- Wedemann W., Toxikologische Versuche mit Atoxyl an zahmen Ratten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1908, Bd. 28, S. 585.
- Weichbrodt R., Experimentelle Untersuchungen zur Salvarsantherapie der Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 3, S. 69.
- Weigl J., Das Arsen und seine therapeutische Verwendung. Leipzig 1908, Benno Konegen.
- Weill M. P. und Guénot L., De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le dioxydiamidoarsénobenzol. Presse méd. 1914, T. 22, Nr. 2.
- Weill, Morel und Mouriquand, De l'emploi des arsénos aromatiques (606) par voie rectale en thérapeutique infantile (Syphilis héréditaire, chorées graves etc.). Arch. de Méd. des enf. 1913, Vol. 16, p. 513.
- Weisbach W., Zur Theorie der Salvarsanwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1914, Orig., Bd. 21, S. 187.
- Weiss C., Phenol elimination in the dog after intravenous injection of neoarsphenamine. Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. 1920, Vol. 17, p. 103, und Proc. of the path. Soc. of Philadelphia 1921, Vol. 23, p. 66.
- Weiss C. und Corson A.¹⁾, Preliminary note on chemical changes in the blood of syphilitics under arsphenamin treatment. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 1921, Vol. 18, p. 210.
- — ²⁾, Chemical studies of the blood and urine of syphilitic patients under arsphenamin treatment. With a note on the mechanism of early arsphenamin reactions. Arch. of int. med. 1922, Vol. 29, p. 428.
- Weiss C. und Raiziss G. W., The elimination of arsenic in the urine of syphilitic patients after intravenous injection of arsphenamin. Arch. of int. Med. 1922, Vol. 30, p. 85.
- Welander E., Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Atoxyl. Arch. f. Derm. 1908, Bd. 89, S. 31.
- Wendelstadt H.¹⁾, Über die Wirkung von Malachitgrün und anderen verschiedenartigen Stoffen gegen Nagana-Trypanosomen bei weißen Ratten. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 47, S. 1711.
- ²⁾, Die Behandlung der Tsetsekrankheit mit Brillantgrün. Sitzungsber. d. Niederrheinischen Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn, 1906; Sitzung v. 22. Jänner. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 21, S. 863.
- ³⁾, Über Behandlung und einige Entwicklungsformen der Nagana-Trypanosomen. Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn, 1907; Sitzung v. 18. Februar; Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 31, S. 1280.
- ⁴⁾, Über Versuche mit neuen Arsenverbindungen gegen Trypanosomen bei Ratten und dabei beobachtete Erblindungen. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 51, S. 2263.
- Wendelstadt H. und Fellmer T., Über die Einwirkung von Brillantgrün auf Nagana-Trypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. 1906, Bd. 52, S. 263.

- Wenyon C. M.*, Action of the colours of benzidine on mice infected with trypanosoma dimorphon. Journ. of Hyg. 1907, Vol. 7, p. 273.
- Wenyon C. M.* und *O'Connor F. W.*, The treatment of entamoeba histolytica and other protozoal infections of the human intestine. Journ. Roy. Army Med. Corps 1917, Vol. 28, p. 461 und 557.
- Werbitzki F. W.*, Über blepharoplastlose Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakt. 1909, I., Orig., Bd. 53, S. 303.
- Werner H.¹⁾*, Das Ehrlich-Hata-Mittel „606“ bei Malaria. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 39, S. 1792.
- ^{1a)}, Über einige Besonderheiten der Malaria aus Brasilien und über die Behandlung dieser Malaria mit Ehrlich-Hata „606“. Verh. d. 3. deutschen Kolonialkongr. Berlin 1910, Sektion II, S. 378.
- ²⁾, Verlängerung der Inkubation bei afrikanischem Recurrens durch Atoxyl. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S. 540.
- ³⁾, Weitere Beobachtungen über die Wirkung von Salvarsan bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, Beih. 1, S. 18.
- ⁴⁾, Salvarsan und Ulcus tropicum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 217.
- ⁵⁾, Über Neosalvarsan bei Malaria. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 44, S. 2068.
- ⁶⁾, Zur Therapie der Malaria und des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, Beih. 5, S. 171.
- ^{6a)}, Kombinierte Behandlung von Malaria (Chinin-Salvarsan-Methylenblau). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 679.
- ⁷⁾, Trypasafrol und Trioxidin bei menschlicher Trypanosomiasis. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, S. 246.
- Westphal*, Einige Beobachtungen bei der Salvarsanbehandlung im Garnisonlazarett Windhuk, Deutsch-Südwestafrika. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 44, S. 2332.
- Weygandt W.*, *Jakob A.* und *Kafka V.*, Klinische und experimentelle Erfahrungen bei Salvarsaninjektionen in das Zentralnervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 29, S. 1608.
- Weyl H.¹⁾*, Eine Methode zur colorimetrischen Bestimmung von Altsalvarsan und Neosalvarsan. Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, Nr. 16, S. 745.
- ²⁾, Wird in einem primär durchflossenen Capillargebiet mehr Salvarsan zurückgehalten als in einem sekundär durchflossenen? Ibid. Nr. 28, S. 1300.
- White E. C.*, *Hill J. H.*, *Moore J. E.* und *Young H. H.*, Flumerin a new mercurial for the intravenous treatment of syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 79, p. 877.
- Widal F.*, *Abrami P.* und *Brissaud Et.*, Étude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. Presse méd. 1920, T. 28, p. 181.
- Wieland H.*, Warum wirken aromatische Arsenverbindungen stärker auf Protozoen ein als aliphatische und anorganische? Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913, Orig., Bd. 20, S. 131.
- Wienert*, Über die spirillozide Wirkung der verschiedenen Salvarsanpräparate (Alt-, Silber-, Neo-, Sublimat-Salvarsan). Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Orig., Bd. 132, S. 483.

- Wiesenack¹⁾, Tierexperimente mit Salvarsan. Korresp.-Bl. d. allg. ärztl. Vereins von Thüringen, 1921, Bd. 50, S. 94.
- ²⁾, Weitere Versuche über die Herabsetzung der Salvarsantoxizität. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 30, S. 845.
- Wile U. J., A report on the efficiency and nontoxicity of arsenobenzol. Journ. Am. med. Ass. 1916, Vol. 66, p. 1880.
- Wilkens K., Untersuchungen über die Wirkung des Trypaflavins bei mit Trypanosomen infizierten Versuchstieren, insbesondere bei Mal de Caderas. Inaug.-Diss. Hannover 1921.
- Willcox W. H.¹⁾, The toxicity of salvarsan. Brit. med. journ. 1921, II., Nr. 3179, p. 945.
- ²⁾, An address on acute arsenical poisoning. Brit. med. Journ. 1922, II., Nr. 3212, p. 118.
- Willcox W. H. und Webster J., The toxicology of Salvarsan. Brit. med. Journ. 1916, I., p. 473.
- Wilson L. A., My experience with liquor potassii arsenicosi in the treatment of syphilis. Chicago med. recorder 1922, Vol. 44, p. 459.
- Wiman A., Beiträge zum Studium der experimentellen Kaninchensyphilis. Arch. f. Derm. 1911, Bd. 107, S. 281.
- Winkel C. W. F., The framboesia problem in the Dutch East Indies. Mededeelingen van den burgerlijken geneesk. Dienst in Nederl. Indie 1913, Part III, p. 213.
- Winkler F., Über die Vanadiumtherapie bei Syphilis. Derm. Wochenschr. 1920, Bd. 70, S. 147.
- Wirth D., Die bisherigen Erfahrungen mit der Salvarsantherapie bei der Brustseuche der Pferde. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1914, Bd. 25, S. 445.
- Wirz F., Reizung einer ruhenden Gelenktuberkulose bei einem Fall von Erythema induratum (Bazin) durch Salvarsan. Münchn. med. Wochenschr. 1923, Nr. 13, S. 397.
- Wolbarst A. L., A preliminary report on neosalvarsan, with particular reference to its employment as an intramuscular injection. Medical Record 1912, Vol. 82, Nr. 4.
- Wolfer P., Zur Wismuttherapie der Lues. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 703.
- Wolff A. und Mulzer P., Zur Kasuistik der Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 31, S. 1706.
- Woolley P. G., Complications of the Arsphenamine Treatment of Syphilis. Journ. of Laboratory and Clinical Med. 1921, Vol. 6, p. 343.
- Wosegien H., Über Ikterus nach Salvarsanbehandlung der Syphilis. Arch. f. Derm. 1922, Bd. 141, S. 105.
- Wright B. L., Kennell L. A. und Hussey L. M., Medical Record 1920, Vol. 97, p. 607.
- Wulff B. Ch., Über die Wirkung des Salvarsans auf Laboratoriumstiere, die mit verschiedenen, Septicämie erzeugenden Bakterien infiziert wurden, sowie auf Bakterien in vitro. Russky Wratsch 1912, Nr. 25, S. 1080.
- Wurtz R. und Nattan-Larrier L., Un cas de maladie du sommeil traité par l'atoxyl et le mercure. Revue de méd. et d'hyg. trop. 1907, Oct.

- Yakimoff W. L.*¹⁾, Zur Atoxylobehandlung der experimentellen Dourine. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 16, S. 641.
- ²⁾, Zur Behandlung der Dourine. Zentralbl. f. Bakt. 1907, I., Orig., Bd. 45, S. 437.
- ³⁾, Zur Frage über die Zersetzung des Atoxyls. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 5, S. 201.
- ⁴⁾, Über die Wirkung des Atoxyls auf die weißen Blutkörperchen. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29, S. 1050.
- ⁵⁾, Sur la question de la décomposition de l'arsénobenzol „606“. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 616.
- ⁶⁾, De l'influence de l'arsénobenzol „606“ sur la formule leucocytaire du sang. Ann. de l'Inst. Past. 1911, T. 25, p. 415.
- ⁷⁾, Über die russische Hundepiroplasmose und ihre experimentell-therapeutische Beeinflussung. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1911, Orig., Bd. 11, S. 696.
- Yakimoff W. L. und Kohl-Yakimoff N.*¹⁾, Action du „606“ sur la maladie du sommeil expérimentale. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 526.
- — ²⁾, Emploi de l'arsénobenzol „606“ sous forme d'onguent. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 618.
- — ³⁾, Contribution à la chimiothérapie de la „Tick-fever“ avec „606“ et la couleur de benzidine. Ann. de l'Inst. Past. 1910, T. 24, p. 826.
- — ⁴⁾, Nouvelle communication relative au traitement de la maladie du sommeil et de la tick-fever par le „606“. Bull. Soc. Path. exot. 1911, T. 4, p. 141.
- — ⁵⁾, Der Einfluß von Mikroben auf die Wirkung des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49, S. 2601, und 1912, Nr. 3, S. 124.
- Yakimoff W. L. und Solowzoff A. S.*¹⁾, Traitement de la fièvre récurrente par le „luargol“ de Danysz. Bull. Soc. Path. exot. 1921, T. 14, p. 633.
- — ²⁾, Un cas de lambliose guéri par le „luargol“. Bull. Soc. Path. exot. 1921, T. 14, p. 652.
- Yakimoff W. L. und Wassilevsky W. J.*¹⁾, Essais biologiques sur le luargol (102 de Danysz); traitement de la dourine expérimentale des souris. C. r. Soc. de Biol. 1917, T. 80, p. 387.
- — ²⁾, Expérimentation avec le „Dissodoluargol“ de Danysz. Bull. Soc. Path. exot. 1921, T. 14, p. 640.
- Yakimoff W. L., Wassilevsky W. J. und Zwietskoff N. A.*, Sur la chimiothérapie de la lambliose. C. c. Soc. de Biol. 1917, T. 80, p. 506.
- Yamanouchi T.*¹⁾, Action de l'atoxyl sur les trypanosomes dans l'organisme. C. r. Soc. de Biol. 1910, T. 68, p. 120.
- ²⁾, Über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosoma im Organismus. Paris 1910, A. Reiff-Heymann.
- Yasaki Y.*, Die Wirkung von Salvarsan auf Serum. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 137, S. 450.
- Yernaux N. und Bernard R.*, Contributions au traitement de la syphilis par le „sulfarsénol“. Scalpel 1919, Nr. 24, p. 593.
- Yorke W.*, Recent work on the treatment of sleeping-sickness: a critical review. Trop. Dis. Bull. 1921, Vol. 18, p. 155.

- Yorke W.* und *Blacklock B.*, Antimony trioxyde in the treatment of experimental trypanosomiasis. *Ann. of trop. Med. and Paras.* 1914, Vol. 8, p. 55.
- Yoshimura Y.*, Über den Einfluß einiger Chemikalien auf die Antikörperbildung. *Japan. Zeitschr. f. Hyg. u. Bakt.* 1912, Bd. 5.
- Young H. H.*, *White E. C.* und *Swartz E. O.*, A new germicide for use in the genito-urinary tract: „Mercurochrome-220“. *Journ. Am. med. Ass.* 1919, Vol. 73, p. 1483.
- Young H. C.*, *Mc*, The administration of arsphenamine. *Journ. Am. med. Ass.* 1919, Vol. 73, p. 131.
- Young W. J.*, Fixation of salvarsan and neosalvarsan by the blood after intravenous injection. *Biochem. Journ.* 1915, Vol. 9, p. 479.
- Yvon P.*, Sur l'émétique d'arsenic et d'aniline. *Journ. de Pharm. et de Chimie* 1910, T. 1, p. 473, und *C. r. Ac. des Sc.* 1910, T. 150, p. 834.
- Zabolotny D. K.*, Pathogenèse de la syphilis. *Arch. des Sc. biolog.*, St. Petersburg, 1909, T. 14, p. 263.
- Zernick F.*, Über den Wassergehalt des Atoxyls. *Apotheker-Zeitung* 1908, Bd. 23, S. 68.
- Zieler K.¹⁾*, Ist die Idiosynkrasie gegen Arzneistoffe als echte Anaphylaxie aufzufassen? *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 8, S. 401.
- ²⁾, Zur Frage der Idiosynkrasie gegenüber Salvarsan, insbesondere sind Hautimpfungen mit Salvarsanlösungen zur Feststellung einer vorhandenen Idiosynkrasie brauchbar? *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 30, S. 1641.
- Ziemann H.¹⁾*, Die Malaria. *Handb. d. Tropenkrankh.* Herausgegeben v. *C. Mense*, 2. Aufl., Bd. 5, 1. Hälfte, Leipzig 1917, *Joh. Ambr. Barth*.
- ²⁾, Zum Problem der Spirochäten der Syphilis. *Berliner dermat. Ges.* 22. Nov. 1921; *ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 1922, Bd. 3, S. 433.
- Ziemke*, Über Vorkommen von Arsen in menschlichen Organen und seinen Nachweis auf biologischem Wege. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.* 1902, Bd. 23, S. 51.
- Zimmern F.*, Infusion oder Injektion des Salvarsans. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 20, S. 1087.
- Zinsser H.* und *Hopkins J. G.¹⁾*, Antibody formation against treponema pallidum. — Agglutination. *Journ. of exp. Med.* 1915, Vol. 21, p. 576.
- ²⁾, Studies on treponema pallidum and syphilis II. *Journ. of exp. Med.* 1916, Vol. 23, p. 323.
- Zinsser H.*, *Hopkins J. G.* und *Mc Burney M.*, Studies on treponema pallidum and syphilis. III. u. IV. *Journ. of exp. Med.* 1916, Vol. 23, p. 329 und 341.
- Zironi A.*, Sulla attività dei vari arsenobenzoli nella cura della tripanosomiasi. *Terapia* 1913, Vol. 13, Nr. 48, p. 14.
- Zondek S. G.¹⁾*, Über die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen für die Giftwirkung am Herzen. I. u. II. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1920, Bd. 87, S. 342, und Bd. 88, S. 158.
- ²⁾, Ionengleichgewicht und Giftwirkung. *Deutsche med. Wochenschr.* 1921, Nr. 30, S. 855.
- Zumbusch L.*, v., Erfolgreiche Anwendung von Salvarsan bei Lyssa. *Wiener klin. Wochenschr.* 1913, Nr. 29, S. 1209.

*Zupitza M.*¹⁾, Bericht über die Tätigkeit der Schlafkrankheitskommission in Togo für die Zeit vom 1. Juli bis 30. September 1910. Amtsbl. f. d. Schutzgeb. Togo 1911, Nr. 3, 12. Jan. S. 11.

— ²⁾, Heilungsversuche mit Salvarsan und Neosalvarsan bei Schlafkranken in Togo. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1920, Bd. 24, S. 228.

Zupitza und *v. Raven*, Bericht der Schlafkrankheitskommission in Togo über die Zeit vom 1. April bis 30. Juni 1909. Amtsbl. f. d. Schutzgeb. Togo 1909, S. 305, 11. Okt.

Zwick und *Fischer*, Untersuchungen über die Beschälseuche. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1910, Bd. 36, S. 1.

Chemie der organischen Arsenverbindungen.

Von **H. Bauer** und **L. Benda**.

Seit der Einführung des Salvarsans in die Therapie hat die Entwicklung der Chemie der aromatischen Arsenverbindungen einen solchen Aufschwung genommen, daß die vortrefflichen Werke von *H. Schmidt*, *A. Bertheim* und *G. T. Morgan* schon heute einer Ergänzung bedürfen. Wir haben den Versuch gemacht, die uns bis zum Ende des Jahres 1923 bekannt gewordenen Veröffentlichungen möglichst lückenlos zusammenzustellen. Der Vollständigkeit halber wurden auch die aliphatischen Verbindungen aufgenommen, obwohl sie für die Bekämpfung der Infektionskrankheiten, die uns hier besonders interessieren, bisher nur geringe Bedeutung erlangt haben.

Für die Mitteilung zahlreicher technischer Einzelheiten der Salvarsanfabrikation sind wir der Leitung der Höchster Farbwerke zu Dank verpflichtet.

ALLGEMEINES.

Das Element Arsen steht im periodischen System in der Gruppe des Stickstoffes. Seine organischen Abkömmlinge ähneln auch in mancher Beziehung den entsprechenden Stickstoff- bzw. Phosphorverbindungen, doch zeigen sich infolge des mehr metallischen Charakters des Arsens tiefgehende Unterschiede. An Zahl und Mannigfaltigkeit stehen die Arsenverbindungen weit hinter denen des Stickstoffes zurück. Häufig ist das Arsen verhältnismäßig locker an den Kohlenstoff gebunden, wodurch bestimmte Umformungen unmöglich gemacht werden. Auch fehlen manche Reaktionen der organischen Stickstoffverbindungen in der Arsenreihe gänzlich; es sei hier nur an die Diazotierbarkeit der Aminogruppe (NH_2) erinnert.

Aber aus anderen Gründen noch ist das Gebiet der aromatischen Arsenverbindungen im Vergleich zu dem des Stickstoffes ein einförmiges geblieben. Zunächst haben die Chemiker nach Abschluß der grundlegenden, in *Liebigs Annalen der Chemie* veröffentlichten Arbeiten von *A. Michaelis* längere Zeit sich kaum mehr mit diesem Gebiet beschäftigt, das sie wohl als „abgegrast“ betrachteten. Als dann das bereits im Jahre 1863 durch *Béchamp* dargestellte Atoxyl 40 Jahre später als Heilmittel zu neuem Leben erwachte, und als bald darauf *P. Ehrlich* und *A. Bertheim* seine Zusammensetzung aufklärten, wendete sich zwar die synthetische Chemie wieder den organischen Arsenverbindungen zu, sie hatte dabei aber fast ausnahmslos ein praktisches Ziel, den Aufbau

neuer wertvoller Heilmittel im Auge. Dieses Ziel selbst, die Arsenoverbindungen, sowie den Weg, es zu erreichen, hatte *Ehrlich* mit der Auffindung des Salvarsans gezeigt, das er gemeinschaftlich mit *Bertheim* durch Reduktion der *Benda*-schen Nitrooxyphenylarsinsäure gewonnen hatte. Der Arsenchemiker widmete sich nun namentlich der Darstellung neuer Arsinsäuren, um sie dann zu den entsprechenden Arsenoverbindungen zu reduzieren. Die Folge war eine gewisse Einseitigkeit, die aber ihre Ursache eben in der Stellung des Problems hatte.

Trotz allem läßt sich nicht leugnen, daß die Chemie der aromatischen Arsenverbindungen seit der Synthese des Salvarsans nicht allein in quantitativer Beziehung große Fortschritte zu verzeichnen hat; denn neben den für die Therapie so außerordentlich wichtigen Präparaten sind auch manche wertvolle, rein chemische Erfolge gezeitigt, neue Reaktionen, neue Darstellungsmethoden aufgefunden worden. Es sei hier nur die elegante *Bartsche* Synthese von Arsinsäuren erwähnt.

Nicht nur die Medizin, sondern auch die reine Chemie schuldet daher dem Chemotherapeuten Dank für die Anregung zu der fruchtbaren Arbeit, die auf dem Gebiet der aromatischen Arsenverbindungen in den letzten 15 Jahren geleistet worden ist.

Einteilung der organischen Arsenverbindungen.

Man unterscheidet primäre, sekundäre und tertiäre Arsenverbindungen, je nachdem eine, zwei oder drei Valenzen des Arsenatoms durch ein Alkyl oder Aryl abgesättigt sind. Denkt man sich im Arsenwasserstoff As H_3 ein Atom Wasserstoff nach dem anderen ersetzt, beispielsweise durch Methyl (CH_3), so erhält man *Arsine* (analog den Aminen), und zwar der Reihe nach:

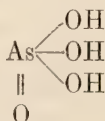
Monomethylarsin ($\text{CH}_3 \text{As H}_2$) (primäre Verbindung),

Dimethylarsin ($\text{CH}_3)_2 \text{As H}$ (sekundäre Verbindung),

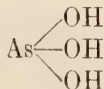
Trimethylarsin ($\text{CH}_3)_3 \text{As}$ (tertiäre Verbindung).

Die Arsine sind schwache Basen und im Gegensatz zu den Aminen gegen Sauerstoff sehr empfindlich. Durch Addition von Halogenalkyl gehen die tertiären Arsine in die quartären *Arsoniumsalze* über, die den *Ammoniumsalzen* analog zusammengesetzt sind.

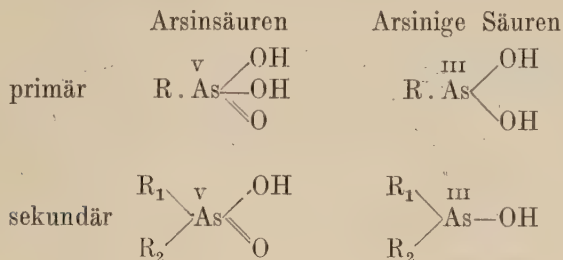
Ersetzen wir in der Arsensäure



bzw. der arsenigen Säure



eine oder zwei Hydroxylgruppen durch Alkyl, bzw. Aryl, so entstehen primäre bzw. sekundäre Arsinsäuren*) und arsinige Säuren.

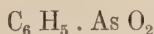


Die arsinigen Säuren sind allerdings meist nicht beständig, sondern gehen unter Verlust eines Moleküls Wasser in Arsinoxyde über:



Die Ähnlichkeit mancher aromatischer Arsinsäuren mit den entsprechenden Sulfosäuren — beispielsweise p-Aminobenzolarsinsäure und p-Aminobenzolsulfosäure — eine Ähnlichkeit, die sich nicht nur in der Bildungsweise, sondern auch bis zu einem gewissen Grade in den physikalischen und chemischen Eigenschaften in auffallender Weise äußert — führte dazu, die Gruppen $\text{As O}_3 \text{H}_2$ und $\text{SO}_3 \text{H}$ in Parallele zu stellen**). Willstätter hat jedoch darauf hingewiesen, daß die Arsinsäuren durch den Vergleich mit den Nitroverbindungen (z. B. Phenylarsinsäure mit Nitrobenzol) weit besser charakterisiert werden als durch den Vergleich mit den Sulfosäuren.

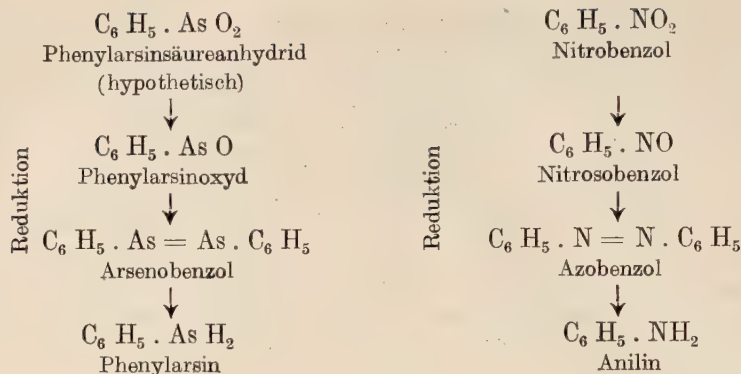
In der Tat spielen sich die interessantesten und praktisch bedeutsamsten Umformungen dieser Verbindungen (Reduktion) am Arsensäurerest bzw. an der Nitrogruppe ab, was aus nachfolgender Gegenüberstellung deutlich zu erkennen ist (wir haben dabei an Stelle der Phenylarsinsäure die Formel ihres hypothetischen Anhydrids



angeführt):

*) Leider ist die Nomenklatur nicht einheitlich. Ausländische Forscher ziehen die Bezeichnung Arsensäuren vor, ferner werden die Benzolarsinsäuren fast allgemein als Phenylarsinsäuren bezeichnet.

**) In diesem Zusammenhang darf daran erinnert werden, daß Arsen und Schwefel trotz ihrer ungleichen Wertigkeit und sonstigen Verschiedenheit sich in manchen ihrer Metallverbindungen wechselseitig vertreten können, ohne daß die Kristallform sich wesentlich ändert. (Isomorphismus; *Richter*, Lehrb. d. anorg. Chem.)



Diese Ähnlichkeit in den Formeln des Phenylarsinsäureanhydrids und seiner Reduktionsprodukte einerseits, des Nitrobenzols und seiner Reduktionsprodukte andererseits erstreckt sich aber durchaus nicht restlos auf das chemische und physikalische Verhalten. So ist das Azobenzol, die Muttersubstanz der Azofarbstoffe, intensiv rot gefärbt und ein starkes Chromophor. Das Arsenobenzol aber ist fast weiß; seine Derivate, die Arsenoverbindungen, zu denen auch Salvarsan gehört, sind in ihrer Farbe auf gelbe und orangefarbene Töne beschränkt, sie sind im Gegensatz zu den intensiv gefärbten, außerordentlich beständigen Azofarbstoffen höchst empfindlich gegen Sauerstoff. Das Phenylarsinoxyd ähnelt recht wenig dem Nitrobenzol, ebenso wenig das Phenylarsin dem Anilin. Diese Beispiele ließen sich nach Belieben vermehren.

Die im Vergleich zum Stickstoff mehr metallische Natur des Arsens tritt unter anderem im Verhalten gegenüber Halogenen und Schwefel hervor. So werden wir im speziellen Teil manche organische, am Arsen geschwefelte oder halogenierte Verbindungen finden, deren Analoga in der Stickstoffreihe fehlen.

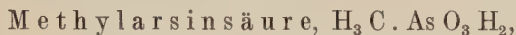
Aliphatische Arsenverbindungen.

Die Darstellung der ersten organischen Arsenverbindung knüpft sich an den Namen *Cadet*, der im Jahre 1760 durch Destillation von Arsenik mit Kaliumacetat eine „rauchende arsenikalische Flüssigkeit“ erhielt. Im Jahre 1804 beschäftigte sich *Thénard* mit dem *Cadetschen* Produkt. *Bunsen* unternahm in einer klassischen Arbeit der schwierigen und gefährlichen Aufgabe, die Zusammensetzung dieses giftigen Körpers festzustellen. Er isolierte ein Öl, dem er den Namen „Alkarsin“ und die Formel $\text{As}(\text{CH}_3)_2$ zuerteilte. Später fand er, daß das Alkarsin Sauerstoff enthielt, und er konnte einen Körper von der Molekularformel $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{As}_2\text{O}$ isolieren. In Wahrheit ist das „Alkarsin“ ein Gemisch beider Verbindungen (*Baeyer*). *Berzelius* betrachtete die sauerstoffhaltige Verbindung vom Standpunkt der Radikaltheorie aus als ein Oxyd des Radikals $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{As}_2$, welchem er wegen des üblen Geruches seiner Derivate den Namen „Kakodyl“ beilegte (κακώδης =

übel riechend). Die Verbindungen, die dieses Radikal enthalten und von denen *Bunsen* eine große Anzahl darstellen konnte, werden als *Kakodylverbindungen* bezeichnet.

Primäre aliphatische Arsenverbindungen.

Die Derivate des Kakodyls gehören zum Typus der sekundären Arsenverbindungen. Die wichtigste der primären aliphatischen Arsenverbindungen ist die



die von *Baeyer* durch Behandeln von Methylarsindichlorid $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{AsCl}_2$ mit Silberoxyd zum ersten Male dargestellt wurde.

Leichter zugänglich wurde diese Säure durch die Reaktion von *G. Meyer*, der Jodmethyl in wässrig-alkoholischer Lösung auf Trinatriumarsenit einwirken ließ. Hierbei entsteht in guter Ausbeute methylarsinsaures Natrium nach der Gleichung:



Von *Klinger und Kreutz* wurde diese Reaktion auf höhere Homologe ausgedehnt (vgl. auch *Auger, Bougault, Dehn, Palmer und Dehn*). *Quick und Adams* haben die Methode vereinfacht, indem sie in wässriger Lösung und unter Anwendung von Alkylchloriden an Stelle der Jodide arbeiten.

Die Methylarsinsäure, die in farblosen Tafeln vom Schmelzpunkt 161° kristallisiert, löst sich leicht in Wasser zu einer stark sauren Flüssigkeit, die Carbonate zersetzt (*Astruc, Astruc und Baud*). Sie kann zur Darstellung sämtlicher übrigen primären Methylarsinverbindungen benutzt werden.

Das Dinatriumsalz der Methylarsinsäure, $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{AsO}_3\text{Na}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$, ist ein weißes, in Wasser mit alkalischer Reaktion lösliches Pulver, das, in gleicher Weise wie Natriumkakodylat (s. u.), als Roborans unter verschiedenen Bezeichnungen, wie „*Arrhénal*“, „*Arsamon*“, „*Arsotonin*“, „*Néoarsicodyle*“, „*Metharsan*“, Verwendung findet (*Favrel*). Von *Gautier* wurde es für die Behandlung der Malaria empfohlen, auf Trypanosomen ist es ohne Wirkung (*Moore, Nierenstein und Todd, Mouneyrat*).

Ausscheidung aus dem Körper: *Mouneyrat*¹⁾, *Carlson*.

Analytisches: *Adrian und Trillat, Astruc, Bougault, d'Emilio, Vitali*¹⁾.

In Verbindung mit Quecksilbersalicylat wird Methylarsinsäure als „*Eneol*“, „*Modenol*“, „*Arsenohyrgol*“ in den Handel gebracht (vgl. *Bernard, D.R.P. 302156, Picon, Rebière*).

Weitere Salze der Methylarsinsäure: *Baeyer, Barthe und Minet, Dehn, Klinger und Kreutz*.

Kaliumsalz: *Dehn und Mc. Grath*.

Eisensalz: *Leprince, Picon*.

Chinin- und Strychninsalze: *Bouillot, DeFrance, Picon, Vitali*.

Verbindung mit Thiosinamin: *Zugmeyer, Deutsche Pat.-Anm. Z. 9128*.

Verbindung mit Menthol-guäthol-schwefelsäureester: *Mauersberger*, D.R.P. 320797.

Yohimbinsalz: *Bayer*, D.R.P. 337732. Kommt, kombiniert mit dem Strychninsalz, als „Juvenin“ in den Handel.

Die ammoniakalische Lösung der Methylarsinsäure gibt mit Magnesiainmischung, im Gegensatz zu Arsensäure, in der Kälte keine Fällung. Erst beim Erhitzen fällt ein Niederschlag aus, der das Magnesiumsalz der Arsinsäure darstellt. Diese Reaktion ist den meisten primären Arsinsäuren eigentümlich und dient zu ihrer Abscheidung und Trennung von Arsensäure.

Weitere Literatur: *Astruc*, *Bressanin*, *Auger*, *Baud*, *Baeyer*, *Astruc* und *Baud*, *Dehn*, *Dehn* und *Mc. Grath*, *Duret*, *Klinger* und *Kreutz*, *Launoy*, *R. Meyers* Jahrb. d. Chem. **14**, 269 (1904), *Palmer* und *Dehn*, *Quick* und *Adams*.

Äthylarsinsäure: *Auger*, *Auger* und *Billy*, *La Coste*, *Dehn*, *Dehn* und *Mc. Grath*, *Quick* und *Adams*, *Valeur* und *Delaby*.

Dinatriumsalz: „Monarson.“

Allylarsinsäure: *Quick* und *Adams*, *Hoffmann-La Roche*, Schw.P. 89055. Das Natriumsalz wird als „Arsylen“ an Stelle der Kakodylderivate zur Injektion empfohlen (*Katzenelbogen*).

β -Chlorvinylarsinsäure, $\text{ClCH}=\text{CH}.\text{AsO}_3\text{H}_2$, wurde von *Mann* und *Pope*, sowie von *Wieland* durch Oxydation des Chlorvinylarsinchlorides erhalten. Wie *Wieland* fand, zerfällt sie mit Lauge vollständig in Arsensäure, Salzsäure und Acetylen. Es zeigt sich also, daß Arsen an Kohlenstoff, der an einer mehrfachen Bindung beteiligt ist, nur locker haftet.

Methylarsinoxyd, $\text{H}_3\text{C}.\text{AsO}$,

wird durch Reduktion von methylarsinsaurem Natrium mit schwefliger Säure erhalten [*Auger*¹⁾], *Baeyer*, *Dehn*, *Palmer* und *Dehn*].

Äthylarsinoxyd: *Steinkopf* und *Mieg*.

Methylarsindichlorid, $\text{H}_3\text{C}.\text{AsCl}_2$,

bildet sich aus Kakodyltrichlorid bei 40 bis 50° unter Abspaltung von Chlormethyl [*Baeyer*, *Auger*³⁾, *Dehn* und *Wilcox*, *Zappi*]. Es wurde als Kampfgas gebraucht. Die Darstellung geschah aus Dimethylsulfat und Natriumarsenit (*Uhlinger* und *Cook*; Dampfdichte: *Baxter*, *Bezzensberger* und *Wilson*).

Äthylarsindichlorid, $\text{H}_5\text{C}_2.\text{AsCl}_2$: *La Coste*²⁾, *Dehn*, *Mc. Kenzie* und *Wood*, *Auger* und *Billy*, *Steinkopf* und *Mieg*. Verwendung als Kampfgas: *Flury*, *Strughold*.

Isoamylarsindichlorid: *Steinkopf* und *Mieg*.

Acetylen und Arsenrichlorid reagieren nur bei Gegenwart von Aluminiumchlorid miteinander. Es bilden sich nebeneinander β -Chlorvinylarsindichlorid, $\text{Cl}.\text{CH}=\text{CH}.\text{AsCl}_2$, Dichlorvinylarsinchlorid (S. 354) und Trichlorvinylarsin (S. 354). Die Reaktion wurde von *Green* und *Price*, *Mann* und *Pope*, *Wieland* untersucht. *Dajert*, der ein Additionsprodukt von Arsenrichlorid und Acetylen beschreibt, hatte unreines Dichlorvinylarsinchlorid in Händen. Die Einwirkung von Arsenrichlorid auf die Acetylenbindung ist erstmals von *Emil Fischer* untersucht worden (s. u.).

Methylarsintetrahalogenide: *Baeyer, Klinger und Kreutz.*

Methylarsindijodid: *Baeyer, Auger^{3) 5), Klinger und Kreutz, Burrows und Turner, Palmer und Dehn, Dehn, Bougault, Auger⁵⁾}* stellte es durch Methylierung amorphen Arsens dar.

Methylarsinsulfid: *Baeyer, Dehn.*

Methylarsindisulfid und Homologe: *Baeyer, Dehn, G. Meyer, Klinger und Kreutz.*

Methylsulfarsinsaures Natrium: *Launoy.*

Durch Reduktion der Methylarsinsäure mit amalgamiertem Zinkstaub und Salzsäure in Alkohol entsteht

Methylarsin, $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{AsH}_2$.

Bei gewöhnlicher Temperatur ein Gas, läßt es sich mittels festen Kohlendioxyds zu einer farblosen, unangenehm riechenden Flüssigkeit vom Siedepunkt $+2^\circ$ verdichten. Es ist nicht selbstentzündlich, jedoch leicht zu Methylarsinoxyd und Methylarsinsäure oxydierbar. Es besitzt kaum basische Eigenschaften und ist sehr giftig (*Palmer und Dehn*).

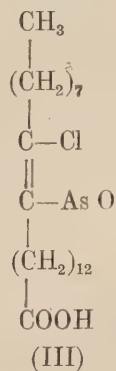
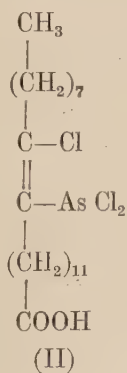
Äthyl- und Propylarsin wurden in analoger Weise erhalten (*Dehn*), desgleichen Butylarsin (*Mannheim, Partheil*).

Vinylarsin, Allylarsin: *Dehn und Wilcox, Hofmann, Mannheim, Partheil.*

Äthylendiarsin: *Hofmann.*

Oxyalkylarsinsäuren werden nach dem F.P. 556366 (*Poulenc Frères et K. Oechslin*) durch Einwirkung von Chlorhydrinen auf Natriumarsenit erhalten. Beispielsweise entsteht mit Glykolchlorhydrin Oxyäthylarsinsäure $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$.

Den neuartigen Gedanken, die Reaktionsfähigkeit des Arsentrichlorids mit Substanzen, die eine Acetylenbindung enthalten, zum Aufbau aliphatischer Arsenverbindungen zu benutzen, verdanken wir *Emil Fischer*. So addiert beispielsweise die Behenolsäure (Formel I), eine ungesättigte Fettsäure mit dreifacher Bindung, Arsentrichlorid (Formel II) und geht bei darauffolgender Behandlung mit Alkali in eine Säure über, die 13% Arsen und 6% Chlor in organischer Bindung und ungefähr äquivalenter Menge enthält (Formel III).



Die Verbindung III, von *Fischer* als Chlorarsinosobehensäure bezeichnet, wurde bisher nur in öligor Form erhalten und bildet wasserlösliche, seifenähnliche Alkalisalze, die anderen Salze sind fast alle n Wasser unlöslich.

Die besten äußeren Eigenschaften hat das Strontiumsalz, weshalb es für den praktischen Gebrauch ausgewählt wurde. Unter dem Namen „Elarson“ wird es bei Anämie und Chlorose verwendet und soll leicht vertragen und gut resorbiert werden (*Fischer* und *Klemperer*). Vor den Kakodylaten hat es den Vorteil, der Ausatmungsluft keinen Geruch zu verleihen und per os besser vertragen zu werden.

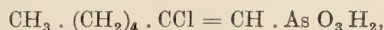
Die Chlorarsinosoverbindungen werden schon durch Erwärmen mit verdünntem Alkali auf dem Wasserbade in die ungesättigte Fettsäure und arsenige Säure gespalten, während die entsprechenden Arsinsäuren bedeutend beständiger sind.

In dieses Gebiet gehören folgende Patente: *Heinemann*, D.R.P. 257641, 268829, 271159, 273219, 271158, 291614.

Verteilung und Ausscheidung: *Joachimoglu*.

Kombination mit Jodkali: Jod-Elarson (*Klemperer*).

Das Elarson und seine Derivate eignen sich nicht zur Injektion. In Fortsetzung der Arbeiten *Emil Fischers* gelang es den Farbenfabriken *Bayer*, in dem Ammoniumsalz der Heptinchlorarsinsäure,



„Solarson“ genannt, ein Präparat zu finden, das bei subkutaner Injektion (1 cm³ der 1%igen Lösung entspricht 0.004 g As₂O₃) gut und reizlos vertragen wird. Es wird durch Einwirkung von Arsenrichlorid auf Heptin und folgende Oxydation gewonnen (*Bayer*, D.R.P. 296915, *Hörlein*). Die Nachteile der Kakodylate, mit denen man eine völlig unkontrollierbare Arsenmenge je nach dem Grade der den einzelnen Individuen zukommenden Spaltungsfähigkeit dem Körper zuführt und die der Atemluft einen unangenehmen, knoblauchartigen Geruch verleihen, sind beim Solarson vermieden (*Hörlein*, *Klemperer*).

„Optarson“ (frühere Bezeichnung Alkarson) ist eine Kombination von Solarson mit Strychninnitrat (1 mg Strychninnitrat in 1 cm³ Solarson entsprechen 0.004 g As₂O₃), isotonisch gelöst. Die Anwendung geschieht subkutan bei akuten und chronischen Herzmuskel- und Kreislaufstörungen auf toxischer Grundlage, z. B. Folgezuständen von Influenza. Ferner wird es bei Anämie und als Nerventonicum empfohlen.

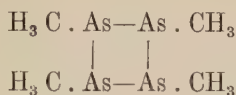
Phenylpropionsäure, C₆H₅·C≡C·COOH, und Arsenrichlorid: *Emil Fischer*, A.P. 1178708 (s. *Heinemann*, D.R.P. 291614).

Acetylenkohlenwasserstoffe und Arsenhalogenide: *Bayer*, D.R.P. 296915 (vgl. *Dafert*, *Green* und *Price*, *Mann* und *Pope*).

Aliphatische Arsenoverbindungen.

Die Arsenoverbindungen der Fettreihe sind ohne Bedeutung und kaum untersucht. Das von *Auger*²⁾ durch Reduktion von Methylarsinsäure mit

unterphosphoriger Säure dargestellte Arsenmethyl ist vielleicht Arsenomethan, $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{As} = \text{As} \cdot \text{CH}_3$, oder ein Polymeres, etwa



[vgl. *Bertheim*⁷⁾].

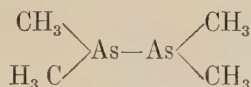
Andere Polymerisationsprodukte sind von *Auger*²⁾, *Bougault*, *Dehn* und *Wilcox* beschrieben.

Sekundäre aliphatische Arsenverbindungen (Kakodylverbindungen).

Die Untersuchung der „rauchenden arsenikalischen Flüssigkeit“, mit deren Darstellung *Cadet*, wie schon eingangs erwähnt, als erster das Gebiet der organischen Arsenverbindungen betreten hat, führte *Bunsen* zur Entdeckung des Radikals „Kakodyl“ $(\text{CH}_3)_2\text{As}$ und seiner Verbindungen.

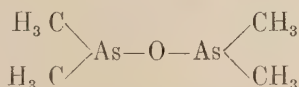
Die weitere Bearbeitung dieses Gebietes ist mit den Namen *Dumas*, *Frankland*, *Kolbe*, *Auger*, *Landolt*, *v. Baeyer*, *Cahours* verknüpft. Neuerdings haben *Dehn* und *Wilcox*, sowie *Guinot*, sich mit der *Cadetschen* Reaktion beschäftigt.

Hauptsächlich durch die Untersuchungen *v. Baeyers* wurde die Konstitution des *Kakodyls* aufgeklärt als die einer Verbindung von dreiwertigem Arsen mit Methylgruppen



Das *Kakodyl* ist eine farblose, schwere, übelriechende Flüssigkeit, die sich an der Luft selbst entzündet und die Ursache des Rauchens und der Entflammbarkeit der *Cadetschen* Flüssigkeit bildet. In reinem Zustande erhielt es *Bunsen* durch Erhitzen von Kakodylchlorid mit Zink (*Auger* stellte es durch Reduktion von Kakodylsäure dar). Es verhält sich, wie *Bunsen* sagt, wie ein wahres organisches Element, verbindet sich bei gemäßigtem Luftzutritt mit Sauerstoff zu seinem Oxyd, mit Schwefel zu Sulfiden, mit Halogenen zu Haloidverbindungen (*Bunsen*, *Baeyer*, *Cahours* und *Riche*, *Auger*, *Dehn*).

Kakodyloxid:



der Hauptbestandteil der *Cadetschen* Flüssigkeit, ist gleichfalls ein schweres, übelriechendes, jedoch nicht entzündliches und nicht rauchendes Öl. Man

gewinnt es durch Destillation von Kakodylchlorid mit Alkalilauge (*Baeyer, Auger*).

Kakodylchlorid, $(\text{CH}_3)_2\text{AsCl}$, eine farblose, nicht rauchende Flüssigkeit von widerlichem und heftig reizendem Geruch, wird aus der *Cadetschen* Flüssigkeit gewonnen, indem man durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure und Quecksilberchlorid ein schwer lösliches Quecksilberchlorid-doppelsalz abscheidet von der Zusammensetzung $[\text{As}(\text{CH}_3)_2]_2\text{O} \cdot 2\text{HgCl}_2$ und dieses mit Salzsäure destilliert [*Bunsen*⁴]. Bequemer geht man von der käuflichen Kakodylsäure aus, die man in salzsaurer Lösung mit Natriumhypophosphit reduziert, oder man trägt Kakodylsäure in Phosphortrichlorid ein, zersetzt das gebildete Phosphoroxychlorid mit kalter, konzentrierter Salzsäure und destilliert [*Auger*³]. (Siehe auch *Cahours, Dehn* und *Wilcox, Palmer, Dehn, Steinkopf* und *Mieg*.)

Durch Oxydation von Kakodyloxyd mit Quecksilberoxyd gelangte *Bunsen* zur

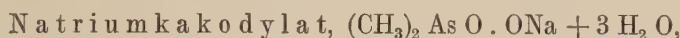
Kakodylsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{AsO} \cdot \text{OH}$, oder Dimethylarsinsäure, einer in farblosen Prismen kristallisierenden, geruchlosen Verbindung, die in Wasser oder Alkohol leicht löslich ist. An Stelle des Quecksilberoxyds verwendet *Guinot* Hypochlorit als Oxydationsmittel, *Inverni* Eisenhydroxyd. Das Natriumsalz entsteht nach *Auger*¹) aus Methylarsinoxyd durch Behandlung mit Methyljodid und Natriumhydroxyd in Methylalkohol. Gegen Oxydationsmittel ist Kakodylsäure außerordentlich beständig [*La Coste*²], Reduktionsmittel führen sie in Kakodyloxyd (*Bunsen, Bougault*), weiterhin in Kakodyl (*Auger*) über.

Kakodylsäure reagiert schwach sauer, ist einbasisch (*Imbert* und *Astruc*), bildet jedoch mit starkem Alkali dreibasische Salze (*Hantzsch*). Ihre Salze sind wasserlöslich und größtenteils amorph. Mit Magnesiamischung gibt sie auch in der Hitze keinen Niederschlag. Kakodylsäure besitzt infolge der metallischen, durch die Methylgruppen noch verstärkten basischen Natur des Arsens gleichzeitig basische Eigenschaften und geht mit starken Säuren salzartige Verbindungen ein (*Bunsen, Bredig, Johnston, Hantzsch, Holmberg, Muller* und *Bauer, Veley, Zawidzki*).

Nach den Untersuchungen *Bunsens*⁴) und *Kürschners* [siehe *Bunsen*⁴)] ist Kakodylsäure auch in großen Dosen nicht akut giftig, im Gegensatz zu Kakodyl und Kakodyloxyd. Hier trat zum ersten Male der später von *Ehrlich* hervorgehobene Unterschied im Verhalten von drei- und fünfwertigem Arsen in Erscheinung. Die Ungiftigkeit der Kakodylsäure beruht darauf, daß die Hauptmenge den Organismus unverändert verläßt. Nur ein geringer, bei verschiedenen Individuen schwankender Bruchteil gelangt vielleicht unter Freilegung von arseniger Säure zur Wirkung (vgl. *Schulz, Marshall* und *Green, Heffter*).

Nachdem *Jochheim* im Jahre 1864 auf den therapeutischen Gebrauch der Kakodylsäure aufmerksam gemacht hatte, wurde diese von *Gautier* 1899 definitiv in die Therapie eingeführt.

Die freie Kakodylsäure kommt für therapeutische Zwecke nur ausnahmsweise in Betracht, ausgedehnte Verwendung findet dagegen bei Anämie und Chlorose das



ein weißes, kristallinisches Pulver, das in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich ist. Es wird in Form von subkutanen Injektionen angewandt. Die Hauptmenge wird mit dem Urin unverändert ausgeschieden, ein Teil wird jedoch reduziert und verleiht den Körperausscheidungen, besonders der Atemluft, einen unangenehmen Geruch.

Analytisches: *Bressanin, Bougault, Ganassini, Barthe* und *Minet, Imbert, Imbert* und *Astruc, Vitali¹⁾, Monthulé*.

Ausscheidung: *Carlson, Imbert* und *Badel, Barthe* und *Pery, Mathieu, Ganassini, Vitali²⁾, Heffter, Bloemendal*.

Außer dem Natriumsalz haben noch folgende Kakodylate Verwendung gefunden:

Magnesium, Eisen (*Inverni, Siboni*), Antipyrin (*Barthe*), Piperazin (*Astruc*), Strychnin (*Bertrand, Fleury* und *Hourvitz, Leclerc*).

Eine Kombination von Natriumkakodylat und Extractum cerebri ist das „Arsenocerebrin“.

Quecksilbersalz: *Siboni*.

Silbersalz: *Bunsen*. Uranylsalz: *A. Müller*.

Bariumsals: *Annoni*.

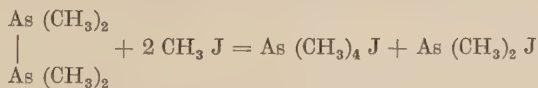
Weitere Salze: *Siboni, Whittmore* und *James*.

Kakodylzimtsäure und Kakodylguajacol: *Astruc* und *Murco*.

Tetrajodkakodylsäure: *Auger³⁾*.

Weitere Literatur bei *Nierenstein⁴⁾*.

Jodmethyl liefert mit Kakodyl Tetramethylarsoniumjodid und Kakodyljodid:



[*Cahours²⁾, Mannheim, Partheil, Steinkopf* und *Schwen*.]

Weitere Kakodylverbindungen:

Kakodyltrichlorid: *Landolt, v. Baeyer, Dehn* und *Wilcox*.

Kakodylfluorid, -bromid, -jodid: *Cahours* und *Riche²⁾, Bunsen, Dehn* und *Wilcox, Steinkopf* und *Schwen¹⁾*.

Kakodylcyanid: *Bunsen⁴⁾, Steinkopf* und *Schwen*.

Kakodylrhodanid: *Steinkopf* und *Mieg*.

Kakodylsulfid, Kakodyldisulfid, Thiokakodylsäure: *Dumas²⁾, Bunsen⁴⁾⁵⁾, *Dehn* und *Wilcox*.*

Kakodylcarbid, $(\text{CH}_3)_2 \text{As} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{As} (\text{CH}_3)_2$: *Wieland*.

Höhere Homologe des Kakodyls: *Landolt, Dehn* und *Wilcox, Dehn²⁾, Gibbs, Auger* und *Billy, Cahours* und *Riche, Partheil, Wöhler, Quick* und *Adams*.

Additionelle Verbindung von Kakodylchlorid und Cinchonin: *Maillard* und *Murley*.

Verbindung aus Kakodylsäure und Thiosinamin: *Zugmeyer*, Patent-Anm. Z. 9128.

Kakodylecyanid liefert beim Verseifen eine Säure $(\text{CH}_3)_2\text{As} \cdot \text{COOH}$, deren Amid im E.P. 144806 (*Job* und *Guinot*) beschrieben ist.

Durch Reduktion von Kakodylchlorid mit platinisiertem Zink und Salzsäure in Alkohol erhielt *Palmer*



das von *Dehn* und *Dehn* und *Wilcox* eingehender untersucht wurde.

$(\text{H}_5\text{C}_2)_2 \cdot \text{AsH}$, Diäthylarsin, soll sich bei der Einwirkung von gewissen Schimmelpilzen, wie *Penicillium brevicaulis*, auf arsenhaltige Substanzen bilden. Sein stark lauchartiger Geruch dient zum biologischen Nachweis des Arsens nach *Gosio*. Auch die Vergiftungen durch arsenhaltige Tapeten sollen auf dem Einatmen dieses Gases beruhen (*Gosio*, *Biginelli*, *Galli-Valerio* und *Strzyzowski*, *Marpmann*, *Sanger*, *Pool*). Nach *Klason* besteht das riechende Gas aus Äthylkakodyloxid, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{As} \cdot \text{O} \cdot \text{As}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

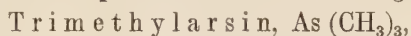
Diäthylarsinchlorid, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AsCl}$: *Auger* und *Billy*.

Diäthylarsincyanid, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AsCN}$: *Steinkopf* und *Müller*.

Höhere Homologe des Dimethylarsins: *Dehn*, *Dehn* und *Wilcox*, *Partheil*.

Di-(β - β -Chlorvinylarsinchlorid), $(\text{ClCH}=\text{CH})_2\text{AsCl}$: S. 348.

Tertiäre aliphatische Arsenverbindungen.



läßt sich am bequemsten durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Methylmagnesiumjodid erhalten (*Hibbert*). Es besitzt kaum basische Eigenschaften und geht durch Aufnahme von Sauerstoff, Schwefel oder Halogenen in die entsprechenden Verbindungen mit fünfwertigem Arsen über. Sehr giftig.

Literatur: *Auger*, *Cahours*, *Cahours* und *Gal*, *Cahours* und *Riche*²⁾, *Dehn*, *Dehn* und *Wilcox*, *Hantzsch* und *Hibbert*, *Hibbert*, *Hofmann*, *Landolt*, *Mannheim*, *Partheil*, *Renshaw* und *Holm*.

Einwirkung von Bromcyan: *Steinkopf* und *Müller*.

Additionsverbindungen: *Burrows* und *Turner*.

Triäthylarsin: *Steinkopf* und *Müller*.

Triäthylarsinoxid: *Auger* und *Billy*.

Trichlorvinylarsin, $(\text{Cl} \cdot \text{CH}=\text{CH})_3\text{As}$: S. 348.

Metalladditionsverbindungen: *Cahours* und *Gal*.

Verbindungen $(\text{AsCH})_x$ und $[\text{CHAs}(\text{OH})_2]_x$: *Poulenc Frères* et *K. Oechslin*, F.P. 556371.

Quartäre aliphatische Arsenverbindungen.

Durch Addition von Halogenalkyl gehen die tertiären Arsine in die quartären Arsoniumverbindungen über, die in ihrem Aufbau und Verhalten den Ammoniumverbindungen entsprechen. Beispiel: Tetramethylarsoniumjodid, $(\text{CH}_3)_4\text{AsJ}$. Das mit vier Alkylen beladene Arsenatom verhält sich

wie ein Metall — As R₄, seine Salze reagieren neutral und werden auch durch Alkalilauge nicht zerlegt. Silberoxyd macht die Arsoniumhydroxyde frei, die stark alkalisch reagieren und Kohlensäure aus der Luft anziehen.

Physiologische Wirkung: *Bürgi, Gornaja*. Die quartären Arsoniumverbindungen gehen größtenteils unverändert in den Harn über.

Literatur: *Auger, Bredig*¹), *Cahours, Cahours* und *Riche*²), *Dehn, Dehn* und *Wilcox, Hofmann, Jörgensen, Landolt, Mannheim, Partheil, Steinkopf* und *Schwen*¹).

Die einzige, bis jetzt bekannte Verbindung, die fünf Alkyle an Arsen gebunden enthält, ist das Pentamethylarsin As (CH₃)₅, das *Cahours*²) dargestellt hat.

Eine dem Cholin analog konstituierte Arsenverbindung, das Äthanol-trimethyl-arsoniumhydroxyd, As (CH₃)₃ (C₂H₄OH).OH, ist im D.R.P. 303032 und 305772 (Chem. Werke Grenzach) beschrieben.

Aromatische Arsenverbindungen.

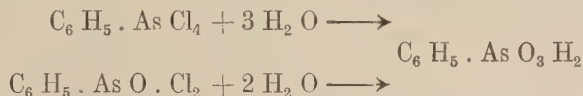
Primäre aromatische Arsenverbindungen.

Arsinsäuren.

Phenylarsinsäure



wurde zuerst von *La Coste* und *Michaelis*⁴) durch Zerlegung des Phenylarsintetrachlorids oder -oxychlorids mit Wasser



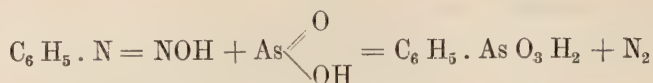
oder bequemer durch Behandeln des Phenylarsindichlorids C₆H₅ · AsCl₂ mit Chlor in wässriger Suspension (*Michaelis* und *Loesner*) dargestellt. Zur Gewinnung größerer Mengen verfuhr *Bertheim* in der Weise, daß er p-Aminophenylarsinsäure diazotierte und die Diazogruppe durch Wasserstoff ersetzte:



Die Darstellung von Amino- und Oxyphenylarsinsäuren durch Erhitzen von aromatischen Aminen bzw. Phenolen mit Arsensäure wird weiter unten besprochen werden.

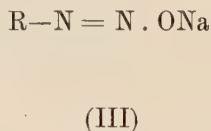
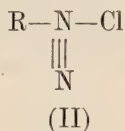
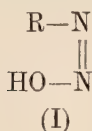
Ein neuartiges und für die Synthese aromatischer Arsinsäuren wichtiges Verfahren wurde von *Bart* aufgefunden, dem es gelang, durch Einwirkung von arseniger Säure auf Diazoverbindungen die Diazogruppe durch den Arsensäurerest zu ersetzen [*Bart*¹), *Bart* D.R.P. 250264, 254092]. Bringt man z. B. Benzoldiazoniumhydrat in wässriger Lösung mit sekundärem

Natriumarsenit zusammen, so bildet sich unter Stickstoffentwicklung Phenylarsinsäure:



(Darstellung nach dem *Bartschen* Verfahren siehe auch *Nijk.*)

Der Reaktionsmechanismus ist im einzelnen noch nicht geklärt, kann aber nach der Ansicht *Barts* nicht als ein Analogiefall der *Sandmeyerschen* oder *Gattermannschen* Reaktion aufgefaßt werden. Die Arbeiten *Földis* machen es wahrscheinlich, daß die Reaktion unter intermediärer Bildung der Diazoniumarsenite verläuft. Die Hydroxylionenkonzentration muß so gewählt sein, daß die Diazoverbindung in Form des Syndiazohydrates (I) vorliegt, also weder als Diazoniumsalz (II), noch als Diazotat (III).

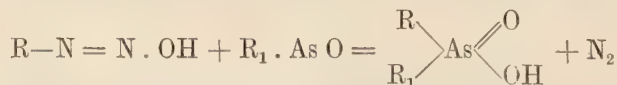


Bei den Nitrodiazoverbindungen ist die Neigung zur Bildung der Diazohydratform so ausgeprägt, daß sie auch in ganz schwach alkalischer Lösung reagieren. Im Falle des diazotierten 2,4-Dinitroanilins tritt die Umsetzung, wie *Benda* (Höchst, D.R.P. 266944) gezeigt hat, sogar in stark saurer Lösung ein.

Auch Isodiazoverbindungen setzen sich in Form ihrer Hydrate mit arseniger Säure zu Arsinsäuren um. Die Reaktion verläuft langsamer, aber oft glatter als bei den normalen Diazohydraten [*Bart*²].

Das Verfahren von *Bart* ist allgemeiner Anwendung fähig und erlaubt die Synthese zahlreicher Arsinsäuren. Der Verlauf der Umsetzung soll durch Gegenwart von Kupfer- und anderen Metallsalzen günstig beeinflußt werden (*Heyden*, D.R.P. 264924; *Bart*, D.R.P. 268172; *Mouneyrat*, E.P. 142947).

Werden an Stelle der arsenigen Säure Arsinoxyde verwendet, so gelangt man zu sekundären Arsinsäuren (*Bart*, D.R.P. 250264, 254345).



Unabhängig von *Bart* hat *H. Schmidt* Phenylarsinsäure nach analogem Verfahren gewonnen (*Heyden*, D.R.P. 264924) und späterhin eine Anzahl ihrer Abkömmlinge beschrieben.

Rosenmund hat Phenylarsinsäure durch Einwirkung von Trikaliumarsenit auf Brombenzol dargestellt.

Ein charakteristisches Verhalten zeigen zahlreiche — nicht, wie man ursprünglich annahm, alle — primäre Arsinsäuren gegen Magnesiamischung:

Während in der Kälte, im Gegensatz zu Arsensäure, kein Niederschlag entsteht, fällt beim Kochen ein schwer lösliches Magnesiumsalz aus. Diese Reaktion leistet bei der Erkennung und Abscheidung von Arsinsäuren gute Dienste (vgl. S. 348).

Phenylarsinsäure bildet farblose Kristalle, die leicht in Wasser und auch in Alkohol löslich sind (*Dehn* und *Mc Grath*). Ihre Giftigkeit ist erheblich (*Schulz*). Über Analyse siehe auch bei *Fargher*¹).

Salze, Ester und Homologe der Phenylarsinsäure sind beschrieben von *La Coste* und *Michaelis*⁴), *Dehn* und *Mc Grath*, *Berthelm*²), *Lettermann*, *Michaelis*⁵), *Bart*¹).

Halogenierte Phenylarsinsäuren sind von *Michaelis*⁵), *Berthelm*²) (*Speyerhaus*, D.R.P. 205449, *Höchst*, D.R.P. 245536), *Bart*¹) (*Bart*, D.R.P. 250264) und *Kalb* beschrieben.

p-Chlorphenylarsinsäure, $\text{Cl} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$, wichtig als Zwischenprodukt bei der Salvarsandarstellung, läßt sich gewinnen, indem man p-Aminophenylarsinsäure diazotiert und die Diazogruppe durch Chlor ersetzt [*Berthelm*²), *Speyerhaus*, D.R.P. 205449; *Höchst*, D.R.P. 245536] oder indem die Diazoverbindung des p-Chloranilins durch Einwirkung von arseniger Säure in p-Chlorarsinsäure übergeführt wird [*Bart*¹), *Bart*, D.R.P. 250264].

p-Jodphenylarsinsäure, $\text{J} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$, ist von *Blumenthal* und *Herschmann*, sowie von *Mameli* und *Patta* dargestellt und von *Blumenthal* und *Herschmann*, *Blumenthal*⁴), *Blumenthal* und *Jacoby*, *Mameli* und *Patta*, *Uhlenhuth* und *Manteufel* biologisch untersucht worden. Toxizität siehe bei *Karrer*⁶). p-Jodphenylarsinsäure ist giftiger als Atoxyl.

Durch Oxydation der p-Jodphenylarsinsäure mit Chlor in alkalischer Lösung entsteht die p-Jodo-phenylarsinsäure [*Karrer*⁵)], $\text{H}_2\text{O}_3\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{JO}_2$. Auch die entsprechende Jodoso-Verbindung hat *Karrer* erhalten.

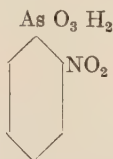
3,5-Dichlorphenylarsinsäure sowie 3,5-Dichlor-4-jodphenylarsinsäure sind von *Karrer*⁶) dargestellt worden. Beide rufen Ikterus hervor in noch stärkerem Maße als das Ikterogen. Auch p-Jodphenylarsinsäure und p-Jodosophenylarsinsäure führen Ikterus herbei, nicht hingegen die Jodophenylarsinsäure [*Karrer*⁵)].

Dichlorphenylarsinsäure ist ungiftiger als 3,5-Dichlor-4-jodphenylarsinsäure; die Besetzung der p-Stellung beeinflußt also die Giftigkeit.

p-Tolylarsinsäure, $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$, wird aus ihrem Tetra- oder Oxychlorid mit Wasser (*La Coste* und *Michaelis*, *Michaelis*) oder aus diazotiertem p-Toluidin nach *Bart*¹) [*Bart*, D.R.P. 250264, *Karrer*⁹)] erhalten. Untersucht von *Plimmer* und *Thomson*.

Dimethylaminobenzylarsinsäure, $\text{H}_2\text{O}_3\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, aus diazotiertem p-Aminodimethylbenzylamin und arseniger Säure: *Poulenc*, *Fourneau* und *Madinaveitia*, F.P. 541612.

2-Nitrophenyl-1-arsinsäure



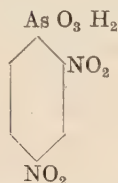
ist nach dem Verfahren von *Bart*^{1) 2)} (D.R.P. 250264) leicht zugänglich (vgl. auch *Jacobs, Heidelberger und Rolf, Kalb*).

Die o-ständige Nitrogruppe läßt sich leicht bei Einwirkung von Säuren oder Alkalien durch Hydroxyl ersetzen (*Meyer und Oechslin*, F.P. 474056).

3-Nitrophenylarsinsäure entsteht durch Nitrierung von Phenylarsinsäure [*Michaelis*⁵⁾, *Michaelis und Loesner*; vgl. *Bertheim und Benda, Bart*^{1) 2)}, *Nijk*].

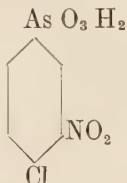
4-Nitrophenylarsinsäure: *Bart*^{1) 2)}.

2,4-Dinitrophenylarsinsäure



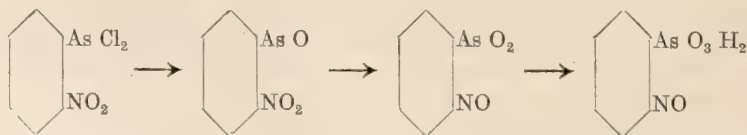
wird nach *Benda* (Höchst, D.R.P. 266944) durch Einwirkung von arseniger Säure auf diazotisiertes Dinitranilin in saurer Lösung erhalten [vgl. *Bart*¹⁾].

3-Nitro-4-chlor-phenylarsinsäure



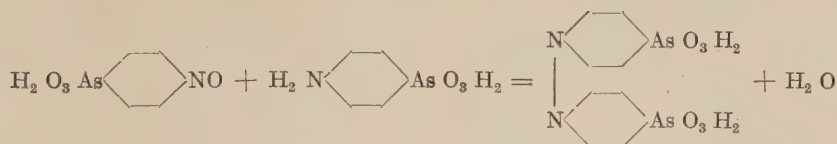
wird aus 4-Chlorphenylarsinsäure durch Nitrieren erhalten und liefert, ebenso wie die entsprechende Nitroaminoverbindung (s. S. 365) mit Natronlauge die als Zwischenprodukt bei der Salvarsandarstellung wichtige 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure (Höchst, D.R.P. 245536).

2-Nitroso-phenyl-1-arsinsäure hat *Karrer*⁷⁾ durch eine unter dem Einfluß des Lichtes vor sich gehende Umwandlung von o-Nitrophenyl-arsindichlorid erhalten:

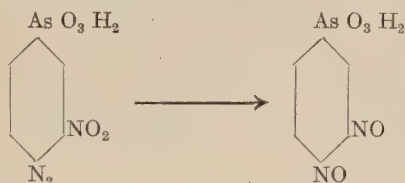


4-Nitroso-phenyl-1-arsinsäure wurde von *Karrer*^{1) 2)} aus 4-aminophenylarsinsäurem Natrium durch Oxydation mit neutraler Sulfomonopersäurelösung dargestellt

(Karrer, D.R.P. 256963). Sie kondensiert sich vermöge ihrer Nitrosogruppe mit Aminen zu Azoverbindungen, z. B.

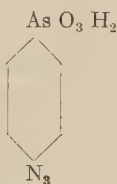


3,4-Dinitrosophenyl-1-arsinsäure hat Karrer³⁾ durch Umlagerung von 3-Nitro-4-diazimidphenyl-1-arsinsäure gewonnen.



Diese Dinitrosoverbindung zeigt interessante Kondensationsfähigkeit und tritt z. B. mit Dimethylanilin zu einem blauen Phenazinfarbstoff zusammen (S. 441).

Diazimidphenylarsinsäure



und Derivate: Karrer³⁾.

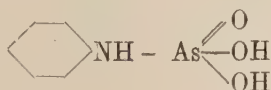
Benzylarsinsäure



wurde nach der „Meyerschen Reaktion“ aus Benzylchlorid und Natriumarsenit von Dehn und Mc. Grath dargestellt.

Aminophenylarsinsäuren.

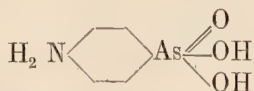
Als Béchamp in den Jahren 1860 bis 1863 die Einwirkung von Arsensäure auf Anilin untersuchte und hierbei das vermeintliche Anilid der Arsensäure auffand, hatte er, ohne es selbst zu erkennen, die Synthese der ersten aromatischen Arsenverbindung ausgeführt. Béchamp beschrieb diese Substanz als eine einbasische Säure folgender Konstitution



als ein Orthoarsensäureanilid.

Die Verbindung blieb lange Zeit unbeachtet, bis im Jahre 1902 von den Vereinigten chemischen Werken A.-G. Charlottenburg als „Meta-Arsensäureanilid“ eine organische Arsenverbindung in den Handel gebracht wurde, die wegen ihrer geringen Giftigkeit den Namen „Atoxyl“ erhielt. *F. Blumenthal* stellte fest, daß Atoxyl 40mal weniger giftig sei als arsenige Säure. *Ehrlich*, der im Verein mit *Shiga* im gleichen Jahre mit seinen für die Chemotherapie grundlegenden Versuchen, Infektionskrankheiten durch Einverleibung von synthetischen Arzneimitteln zu heilen, begonnen hatte, prüfte die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen. Da jedoch der einzige damals im Institute vorhandene Trypanosomenstamm zu den gegen Arsenikalien unempfindlichen gehörte, wurde keine Beeinflussung beobachtet (*Bertheim*, Handb. S. 83). Im Jahre 1905 konnten *Thomas* und *Breinl* an einem empfindlichen Trypanosomenstamm eine günstige Wirkung des Atoxyls feststellen, das nun erneut das Interesse der Forscher erweckte (*Mesnil* und *Nicolle*). *R. Koch* behandelte schlafkranke Menschen in großem Stil mit diesem Präparat und konnte über gute Erfolge berichten. *Uhlenhuth* verwendete Atoxyl bei Hühnerspirillose und wies auf die Beeinflussung der Syphilis durch dieses Mittel hin.

Ehrlich, der das Atoxyl erneut in den Kreis seiner Untersuchungen zog, kam bei dessen Prüfung zu dem Ergebnis, daß seine chemischen Eigenschaften mit der bisherigen Auffassung der Konstitution als eines Arsensäureanilides unvereinbar seien. Er fand 1905, daß das Atoxyl diaziiert werden und dann mit Aminen zu arsenhaltigen sauren Farbstoffen gekuppelt werden kann. Die Reaktion mit β -Naphthochinonsulfosäure bestärkte ihn in der Auffassung, daß eine freie Amidogruppe vorliege. In Gemeinschaft mit *Bertheim* stellte *Ehrlich* dann fest, daß das Atoxyl das Mononatriumsalz einer p-Aminophenylarsinsäure ist



Die p-Aminophenylarsinsäure entsteht beim Erhitzen des arsensauren Anilins in gleicher Weise, wie die Sulfanilsäure aus schwefelsaurem Anilin entsteht. Da auch das sonstige chemische Verhalten weitgehende Analogie mit der Sulfanilsäure aufweist, wurde die p-Aminophenylarsinsäure „Arsanilsäure“ genannt.

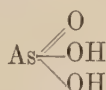
Willstätter schreibt hierüber:

„Der üblich gewordene Vergleich des arsenierten Anilins mit dem sulfurierten kennzeichnet übrigens keineswegs gut und erschöpfend die Rolle der Arsanilsäure. Der Vergleich wird sogar, wenn man ihm zu weit folgt, irreführend und er läßt die Bedeutung der Arsenverbindung gewaltig unterschätzen. Die Sulfanilsäure ist wohl eines der meist verwendeten Anilinderivate. Aber man verarbeitet und veredelt nicht ihre Sulfogruppe, sondern nur den Aminorest. Dasselbe gelingt natürlich auch bei der Aminophenylarsin-

säure, da man sie alkyliert, acyliert, diazotiert und mit den verschiedensten Phenolen und Aminen zu einem Heer von Azofarbstoffen gekuppelt hat. Aber dies alles ist nebensächlich. Vergleichen wir lieber die Arsanilsäure mit dem Nitrobenzol. Diese Parallele drückt das Wesentliche aus und eröffnet weitere Ausblicke. Der Arsensäurerest selbst bietet sich nämlich genau entsprechend der Nitrogruppe für die mannigfaltigsten Umformungen dar, und gerade diese Umwandlungen des Arsensäureradikals sind die interessantesten und praktisch bedeutsamsten. Daß die Verbindung mit fünfwertigem Stickstoff in der Form

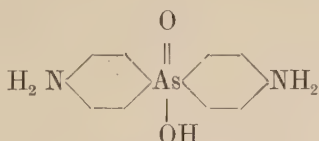


das Derivat des fünfwertigen Arsens in der Hydratform



(wie eine Phosphenylsäure) auftritt, ist dabei unerheblich.“

Die Arsenierung des Anilins wird vorteilhaft in der Weise ausgeführt, daß Arsensäure mit einem Überschuß von Anilin auf 170 bis 200° erhitzt wird. Neben Arsanilsäure entsteht hierbei ein Nebenprodukt in der Weise, daß 2 Moleküle Anilin mit 1 Molekül Arsensäure reagieren unter Bildung einer aromatischen Kakodylsäure



der p, p'-Diamino-diphenyl-arsinsäure [Benda¹), Pyman und Reynolds]. Ihre Trennung von der Arsanilsäure wurde von Benda¹) beschrieben [vgl. auch Kober und Davis; weitere Literatur siehe bei O. und R. Adler, Cheetham und Schmidt, Wellcome und Pyman, E.P. 855/08; Höchst D.R.P. 219210; Benda²), Benda und Kahn, Wolff, Anm. W. 29524; Kober, A.P. 1405228; Nijk, Agfa, Pat.-Anm. A. 15723].

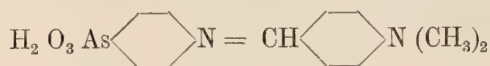
Nach dem Verfahren von Bart haben unter anderen Jacobs, Heidelberg und Rolf Arsanilsäure aus p-Nitranilin dargestellt.

Von den Reaktionen der Arsanilsäure sei hier besonders die Einwirkung von salpetriger Säure hervorgehoben, die in glattem Verlauf zur Diazophenylarsinsäure führt und zur titrimetrischen Gehaltsbestimmung dienen kann [Benda¹]. (Speyerhaus, D.R.P. 205449.)

Arsanilsäure bildet weiße Nadeln, die leicht in heißem, schwer in kaltem Wasser mit saurer Reaktion löslich sind. Vermöge ihrer Aminogruppe zeigt die Arsanilsäure auch basische Eigenschaften und gibt mit verdünnten

Mineralsäuren lösliche Salze. Sie hat keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich bei etwa 300°. Kristallographisches: *Gilita*.

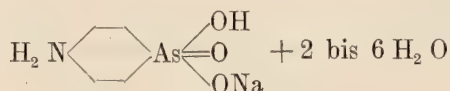
Als primäres Amin zeigt die Arsanilsäure die *Ehrlich-Hertersche* Reaktion, indem sie mit β -Naphthochinonsulfosäure ein rotes Kondensationsprodukt liefert. Der von *Ehrlich*¹⁾ für gewisse Harnreaktionen in die Biologie eingeführte Dimethyl-amino-benzaldehyd tritt mit Arsanilsäure zu einem orangefarbenen Kondensationsprodukt, einer Azomethinverbindung, zusammen



eine Reaktion, die andere Aldehyde ebenfalls zeigen (Speyerhaus, D.R.P. 193542).

A t o x y l.

Das Mononatriumsalz der Arsanilsäure ist das *A t o x y l* (in England *So a m i n* genannt). Es bildet ein weißes Pulver oder farblose Nadeln, die je nach den Bedingungen der Kristallisation 2 bis 6 Moleküle Kristallwasser enthalten.



Atoxyllösungen können nicht durch Hitze sterilisiert werden, da eine teilweise Abspaltung des Arsensäurerestes, zunächst in Form von Arsensäure stattfindet (*Fourneau, Monferrino, Candussio, Schmitz*).

Auch unter längerem Einfluß tropischer Temperatur erleidet Atoxyl eine Zersetzung unter Abspaltung von arseniger Säure und Arsensäure (*François*).

Reaktionen: *Croner, Bougault, Fiori*.

Kristallform: *Melon, Gilita*.

Pharmakologisches und Ausscheidung: *Lockemann, Lockemann* und *Paucke, Blumenthal*²⁾, *Nierenstein, Croner* und *Seligmann, Schild, Wedemann, Rabow* und *Strzyzowski, Blumenthal* und *Herschmann, Blumenthal* und *Navassart, Fischer* und *Hoppe, Igersheimer, Igersheimer* und *Rothmann, Onaka, Sieburg, Roehl*.

Bestimmung: *Bougault, Bressanin, Bohrisch* und *Kürschner, Lockemann* und *Paucke, Gadamer, Rupp, Rupp* und *Lehmann*.

Atoxyl wird beim Pferde teils unverändert, teils als p-Oxyphenylarsinsäure, Oxycarbanilarsinsäure und als anorganische Arsenverbindung mit dem Urin ausgeschieden (*Nierenstein*). Beim Menschen tritt ein Viertel des Arsens im Harn in anorganischer Form auf, daneben wurden p-Oxyphenylarsinsäure, Oxymaminophenylarsinsäure, Carbonyl-o-aminophenol (Oxycarbanil), p-Aminophenol und o-Acetaminophenolschwefelsäure gefunden (*Sieburg*).

Andere Salze der Arsanilsäure.

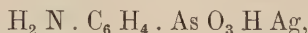
Saures arsanilsaures Quecksilber, auch als „Aspirochyl“ oder „Asyphil“ bezeichnet,



ist ein weißes, schwer lösliches Pulver und wird von Alkalien unter Bildung von Quecksilberoxyd zersetzt. Es wurde von *Mameli* und *Ciuffo* beschrieben und von *Uhlenhuth* und *Manteufel*, sowie *Uhlenhuth* und *Mulzer* bei Syphilis versucht (Agfa, D.R.P. 237787; *Bayer*, Pat.-Anm. F. 24523; *May* und *Baker Limited* und *Bates*, E.P. 8959/08).

Das gleichfalls schwer lösliche neutrale arsanilsaure Quecksilber ist in demselben Patent beschrieben. Die beiden Quecksilbersalze können wasserlöslich gemacht werden durch Zusatz von Chlornatrium (Agfa, D.R.P. 239557) oder mittels Glycerin (*Wolff*, D.R.P. 213394).

Das Monosilbersalz der Arsanilsäure



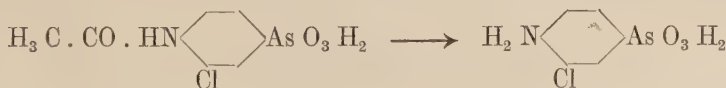
„Argatoxyl“ genannt, wurde von *Blumenthal*¹⁾ untersucht. Es enthält 33% Ag und 23% As.

Von Alkaloidsalzen wurden arsanilsaures Chinin (*Chinarsil*) und Cinchonin dargestellt (Vereinigte chemische Werke, D.R.P. 203081).

Eine Kombination von Atoxyl mit kolloidem Gold ist im D.R.P. 206343 (*Poulenc Frères*) beschrieben.

Unter dem Namen „Jodarsyl“ kommt eine Mischung von Atoxyl mit Jodnatrium in den Handel.

Die Arsanilsäure bietet ein gutes Ausgangsmaterial für die Herstellung anderer Arsenverbindungen. Wenn sie auch durch Bromeinwirkung glatt in Tribromanilin und Arsensäure zerfällt, so läßt sich doch unter geeigneten Bedingungen die Einwirkung der Halogene so gestalten, daß eine Abspaltung des Arsensäurerestes vermieden wird. Läßt man z. B. Chlor in Eisessig auf Acetarsanilsäure einwirken, so erhält man ein *Monochlorderivat*, das beim Kochen mit Natronlauge entacetyliert wird [*Berthelm*³⁾]:



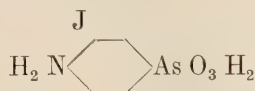
Auch durch Einwirkung von Natriumhypochlorit auf eine Suspension von Acetarsanilsäure in verdünnter Essigsäure wird das gleiche Produkt erhalten. Ein anderer Weg ist die Arsenierung von o-Chloranilin (*Benda* und *Kahn*).

Durch den Eintritt von Halogen ist die Arsanilsäure saurer geworden. Halogenarsanilsäuren lösen sich zum Unterschied von Arsanilsäure nur schwer in überschüssiger Salzsäure. Ihre Diazoverbindungen sind auffallend beständig und werden durch Kochen nicht zersetzt.

Dichlorarsanilsäure entsteht durch Einwirkung von 2 Molekülen Chlor auf Arsanilsäure in einer Suspension in Eisessig [Bertheim³].

Dibromarsanilsäure: Bertheim³), Blumenthal, Nijk.

Monojodarsanilsäure

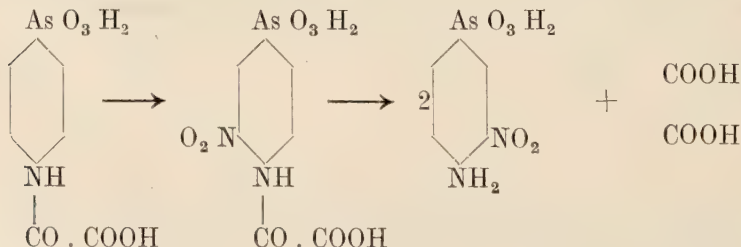


wird erhalten, indem man auf Arsanilsäure in Methylalkohol die berechnete Menge Jod bei Gegenwart von Quecksilberoxyd einwirken läßt [Bertheim³]. Ihr Natrium-, Quecksilber- und Silbersalz fand medizinische Verwendung (Uhlenhuth und Manteufel, Blumenthal). Die biologische Prüfung ergab, daß die Toxizität der Arsanilsäure durch den Eintritt von Halogen bedeutend erhöht wird.

Dijodarsanilsäure: Bertheim³).

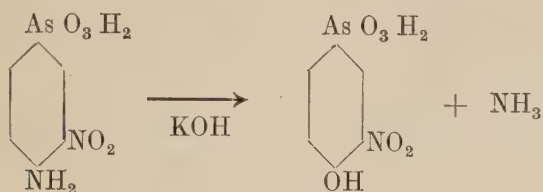
Von den höheren Homologen der Arsanilsäure, die nach dem gleichen Verfahren wie die Arsanilsäure selbst unter Verwendung von Toluidinen oder Xylidin an Stelle des Anilins gewonnen werden (Benda und Kahn), sei die 4-Amino-3-methyl-phenyl-arsinsäure, o-Toluidinarsinsäure genannt (Benda und Kahn, O. und R. Adler, W. Adler, D.R.P. 205775, Pyman und Reynolds, Höchst, D.R.P. 219210; Wellcome und Pyman, E.P. 855/1908). Das Natriumsalz fand in England unter dem Namen „Kharsin“ (Breinl und Nierenstein) Verwendung; ein Nitroderivat hat Benda⁶) dargestellt.

Von den Nitroarsanilsäuren beansprucht die 3-Nitro-4-aminophenylarsinsäure als Zwischenprodukt bei der Salvarsandarstellung unser besonderes Interesse. Diese Verbindung läßt sich durch direkte Nitrierung von Arsanilsäure oder Acetarsanilsäure nicht erhalten [Bertheim⁵), Benda⁶)⁸]. Glatt entsteht sie aus der Oxanilarsinsäure durch Nitrieren mit einem Gemisch von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure und nachheriger Abspaltung des Oxalsäurerestes [Bertheim⁵), Höchst, D.R.P. 231969].



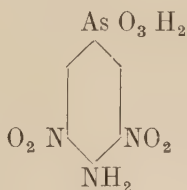
Durch Nitrierung der Urethane der Arsanilsäure (Höchst, D.R.P. 232879) sowie durch Arsenierung des o-Nitranilins (Mameli) kann Nitroarsanilsäure ebenfalls erhalten werden.

Die Aminogruppe ist durch die Nachbarschaft der orthoständigen Nitrogruppe so beweglich gemacht, daß sie, wie *Benda*⁶⁾ (Höchst, D.R.P. 235141) gefunden hat, beim Erwärmen mit Alkalien als Ammoniak abgespalten und durch Hydroxyl ersetzt wird. Hierbei entsteht die 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure, das Ausgangsmaterial für Salvarsan.



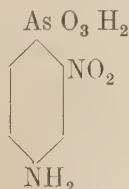
Eine weitere interessante Reaktion zeigt die Diazoverbindung der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure, wenn sie mit Natriumacetat oder anderen säurebindenden Mitteln behandelt wird: Es wird in diesem Falle die Nitrogruppe durch Hydroxyl ersetzt, und die so entstehende 3-Oxy-4-diazo-phenylarsinsäure konnte *Benda*⁷⁾ (Höchst, D.R.P. 243648) in die 3-Oxy-4-amino-phenylarsinsäure und weiterhin in ein Isomeres des Salvarsans (siehe dieses) überführen.

Bei stärkerer Nitrierung der Arsanilsäure entsteht Dinitro-arsanilsäure [*Benda*⁸⁾ ¹⁰⁾].



Sie läßt sich auffallenderweise nicht diazotieren. Als Ausgangsmaterial für das Hexamino-arsenobenzol ist sie von Interesse. Auch durch Einwirkung von Ammoniak auf 3,5-Dinitro-4-chlorphenylarsinsäure läßt sie sich gewinnen (*Boehringer*, D.R.P. 285604).

2-Nitro-4-aminophenylarsinsäure (*Benda*) (Höchst, D.R.P. 267307).

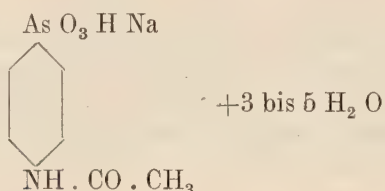


A r s a c e t i n.

Es ist bekannt, daß die giftigen Eigenschaften des Anilins erheblich herabgesetzt werden, wenn in die Aminogruppe der Rest der Essigsäure eingeführt wird (Antifebrin = Acetanilid). Die Erwartung, daß die Acetylierung der Arsanilsäure eine ähnliche Wirkung zeitigen würde, hat sich zum Teil erfüllt.

Die Acetarsanilsäure wird erhalten, indem man Atoxyl mit Essigsäureanhydrid direkt oder in wässriger Lösung (*Benda*) behandelt. Sie ist auch nach *Bart*¹⁾ (D.R.P. 250264) erhältlich. Durch Kochen mit Säuren oder Alkalien wird der Essigsäurerest unter Rückbildung von Arsanilsäure wieder abgespalten [*Ehrlich* und *Bertheim*¹⁾, Speyerhaus, D.R.P. 191548].

Das Natriumsalz der Acetarsanilsäure, „Arsacetin“ genannt,



erwies sich bei gleicher Heilwirkung drei- bis zehnmal weniger giftig als Atoxyl. Es zeigt also einen günstigeren therapeutischen Index (*Ehrlich*²⁾. 1908 wurde es von den Höchster Farbwerken als ein verbessertes Atoxyl in den Handel gebracht, konnte aber trotz seiner Vorzüge, zu denen auch die Sterilisierbarkeit in wässriger Lösung zu rechnen ist, die Erwartungen bei der Behandlung von Trypanosomiasis und Syphilis nicht erfüllen. Die Verwendung größerer Dosen verbot sich wegen der gefährlichen, schon vom Atoxyl her bekannten Nebenwirkung auf den Sehnerv.

Der Befund von *Blumenthal* und *Jacoby*, daß Arsacetin im Organismus nicht verseift wird, erleidet eine Ausnahme beim Pferd und Meerschweinchen, bei denen sich Arsacetin, offenbar infolge von Verseifung, als ebenso giftig erweist wie Atoxyl.

Das Quecksilbersalz der Acetarsanilsäure wurde von *Blumenthal* untersucht.

Chininsalz: Ber. d. Deutschen Pharm. Ges. **20**, 4 (1910).

Analytisches: *Rupp*, *Rupp* und *Lehmann*, *Bohrsch* und *Kürschner*.

Das 4-acetamino-3-methyl-phenyl-arsinsäure Natrium führt in England den Namen „Orsudan“ (*Benda* und *Kahn*, *Pyman* und *Reynolds*, *Breinl* und *Nierenstein*, *Wellcome* und *Pyman*, E.P. 855/08).

Jod in der Seitenkette enthält die Jodacetyl-p-amino-phenylarsinsäure $\text{JCH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As O}_3 \text{ H}_2$, eine jodierte Acetarsanilsäure (*Schering*, D.R.P. 268983).

An Stelle des Essigsäurerestes wurden noch zahlreiche andere Säurereste in die Aminogruppe des Atoxyls eingeführt, z. B.:

Formyl	CO . H	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Chloracetyl	CO . CH ₂ Cl	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Jodacetyl	CO . CH ₂ J	Schering, D.R.P. 268983
Butyryl	CO . C ₃ H ₇	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Malonyl	CO . CH ₂ . COOH	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Oxalyl	CO . COOH	Bertheim ⁵), Höchst D.R.P. 206057, 231969
Benzoyl	CO . C ₆ H ₅	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Phtalyl	CO . C ₆ H ₄ . COOH	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Phenoxyacetyl . . .	CO . CH ₂ . O . C ₆ H ₅	Speyerhaus, D.R.P. 191548
Benzolsulfo	SO ₂ . C ₆ H ₅	Speyerhaus, D.R.P. 191548, Mouneyrat F.P. 401586
Toluolsulfo	SO ₂ . C ₆ H ₄ . CH ₃	Speyerhaus, D.R.P. 191548, Little, Cahen und Morgan
Carbamido	CO . NH ₂	Höchst, D.R.P. 213155, Mouneyrat, F.P. 401586
Methylcarbamido . .	CO . NH . CH ₃	Höchst, D.R.P. 213155, Mouneyrat, F.P. 401586
Phenylcarbamido . .	CO . NH . C ₆ H ₅	Höchst, D.R.P. 213155, Mouneyrat, F.P. 401586
Thiocarbamido . . .	CS . NH ₂	Höchst, D.R.P. 213155, Mouneyrat, F.P. 401586
Allylcarbamido . . .	CO . NH . C ₃ H ₅	Heyden, Pat.-Anm. C. 25720
Allylthiocarbamido .	CS . NH . C ₃ H ₅	Thoms, D.R.P. 294632, Heyden, Pat.-Anm. C. 25720
Methylsulfo	CH ₂ . SO ₃ H	Abelin ⁵)
Methylsulfoxy . . .	CH ₂ . O . SOH	Binz und Holzapfel
Gluconyl	CO . (CHOH) ₄ . CH ₂ OH	Lewis und Hamilton

Die 4-Oxalyl-aminophenylarsinsäure oder Oxanilarsinsäure



ist wichtig als Zwischenprodukt bei der Salvarsandarstellung.

Phtalyl-arsanilsäure ist ungiftiger, Phenoxyacetarsanilsäure ist giftiger als Atoxyl.

Die Methylsulfoarsäure der Arsanilsäure ist bedeutend ungiftiger, aber auch viel unwirksamer als Atoxyl (Abelin).

Die Allylthiocarbaminsäurederivate der Arsanilsäure sollen angeblich die Bindegewebe der Tumoren spezifisch beeinflussen (Thoms).

Während alle diese Acylverbindungen keinen Eingang in die Praxis gefunden haben, ist das Natriumsalz der Benzol-sulfonyl-arsanilsäure



unter dem Namen „Hectine“ in Frankreich vorübergehend bei Syphilis verwendet worden. Es besitzt vor dem Arsacetin keine Vorteile und hat wegen seiner ungünstigen Einwirkung auf den Gehörnerv keine Bedeutung erlangt. Man erhält diese Substanz durch Einwirkung von Benzolsulfochlorid auf Arsanilsäure nach der *Schotten-Baumannschen* Methode (*Mouneyrat*, F.P. 401586; vgl. *Speyerhaus*, D.R.P. 191548).

Das Quecksilbersalz wurde als „Hectargyre“ bezeichnet. Über Arsenausscheidung nach Behandlung mit Hectine siehe *Blumenthal* und *Navassart*, *Bongrand*.

Phenylglycinarsinsäure.

Von besonderer Bedeutung ist als Zwischenprodukt bei der Darstellung des Arsenophenylglycins die Phenylglycinarsinsäure



die nach D.R.P. 204664 (Höchst) durch Kochen einer wässrigen Lösung von Atoxyl mit überschüssiger Chloressigsäure oder durch Einwirkung von Cyannatrium und Formaldehyd auf Atoxyl erhalten wird. Nach *Oechslein* läßt sich Phenylglycinarsinsäure aus Arsentrichlorid und Phenylglycinsäure-ester in Gegenwart von Pyridin und nachfolgendes Verseifen leicht gewinnen.

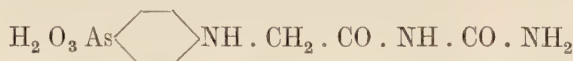
Die homologe o-Tolylglycin-p-arsinsäure ist im D.R.P. 212205 (Höchst) beschrieben.

Das Amid der Phenylglycinarsinsäure, „Tryparsamid“ genannt,

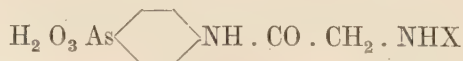


sowie eine große Anzahl analoger Verbindungen wurden von *Jacobs* und *Heidelberger* dargestellt (Am.P. 1280119—1280127).

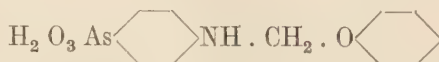
Weiterhin haben diese Forscher Harnstoffabkömmlinge aufgebaut, z. B. das Ureid der Phenylglycinarsinsäure



und zahlreiche ähnliche Verbindungen, auch mit anders angeordneter Seitenkette, z. B.

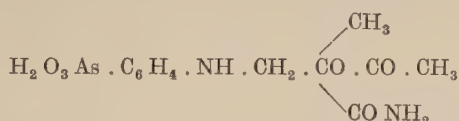


sowie andere Typen:

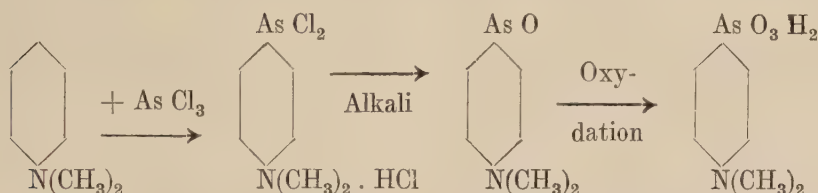


Biologische Prüfung: *Pearce* und *Brown*, *Akatsu*.

Durch Einwirkung des Amides der Acetylchloroxyisobuttersäure auf Arsanilsäure wird nach *Poulenc*, F.P. 543112, eine Arsinsäure folgender Konstitution erhalten:



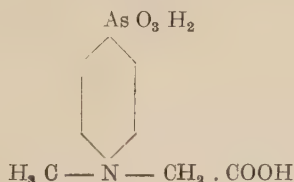
Am Stickstoff alkylierte Arsanilsäuren können durch direkte Alkylierung der Arsinsäuren erhalten werden. Der einfachste Weg der Darstellung führt jedoch über die Arsinoxyde, die nach *Michaelis* und *Rabinerson* leicht aus Dimethylanilin und Arsenrichlorid erhältlich sind. Die Arsinoxyde gehen durch Oxydation mit Quecksilberoxyd [*Michaelis*⁵] oder besser mit Natronlauge und Wasserstoffsuperoxyd [*Michaelis*⁶, *Michaelis*, D.R.P. 200065] in die Arsinsäuren über:



Durch den Eintritt von Alkyl in die Aminogruppe werden die basischen Eigenschaften der Arsanilsäure verstärkt. Die Dimethylamino-phenylarsinsäure [*Michaelis*⁵] wurde von *Blumenthal* und *Jacoby* biologisch geprüft. Die Giftigkeit ist ungefähr die gleiche wie die des Atoxyls.

Weitere alkylierte Amino-phenylarsinsäuren siehe bei *Mroczkowski*.

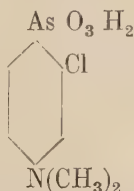
Oechslin hat Phenylmethyl-glycinarsinsäure



und deren Ester und Homologe, sowie auch monoalkylierte Arsanilsäuren dargestellt.

Auch durch Einwirkung von Arsenrichlorid auf Monoalkylaniline in Gegenwart von Pyridin hat *Oechslin* (A. P. 1440621) am Stickstoff alkylierte Arsinsäuren erhalten.

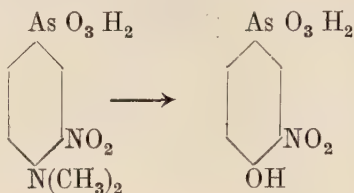
2-Chlor-4-dimethylaminobenzol-1-arsinsäure



(*Boehringer*, D.R.P. 286546) ist nicht nur ungiftiger als die 3-Chlorverbindung, sondern auch als die unsubstituierte Dimethylanilinarsinsäure, gleichzeitig

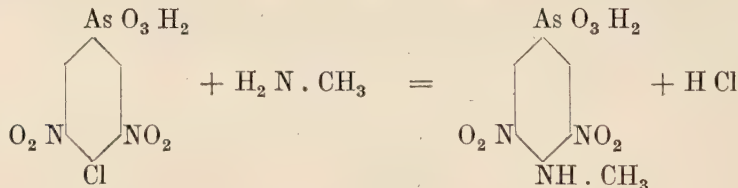
wirksamer auf Spirochäten. Sie läßt sich durch Einwirkung von Arsenrichlorid auf m-Chlordimethylanilin und nachfolgende Oxydation gewinnen.

*Karrer*⁴⁾ hat durch Nitrierung der p-Dimethylamino-phenylarsinsäure die 3-Nitro-4-dimethylaminophenylarsinsäure dargestellt, die beim Erwärmen mit Alkali unter Abspaltung von Dimethylamin in 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure übergeht:



Vgl. *Poulenc* und *Oechslin*, Pat.-Anm. S. 37864, S. 40382, F.P. 451078, 473705; *Meyer* und *Oechslin*, F.P. 474056.

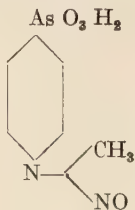
Mononitro- und dinitro-substituierte Alkylanilinarsinsäuren werden nach D.R.P. 285604 (*Boehringer*) durch Umsetzung von 3-Nitro-4-chlorphenylarsinsäure bzw. von 3,5-Dinitro-4-chlorphenylarsinsäure mit primären oder sekundären Aminen erhalten. Auch Verbindungen vom Typus der Aminoessigsäure, des Piperidins sind an Stelle der Amine verwendbar. Beispiel:



(*Boehringer*, D.R.P. 285604, 292546).

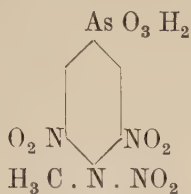
Diese 3,5-Dinitro-4-monomethylamino-phenylarsinsäure ist eines der Ausgangsmaterialien für Arsalyt.

p-Methyl-nitrosamino-phenylarsinsäure



wird nach *Poulenc* und *Oechslin*, Anm. S. 40995, durch Einwirkung von Salpetersäure auf Dimethylaminophenylarsinsäure in 60%iger Schwefelsäure erhalten (*Poulenc* und *Oechslin*, Anm. S. 37864).

3,5-Dinitro-4-methylnitramino-phenylarsinsäure



(Boehringer, D.R.P. 285572, 285573, 286667) entsteht bei der Nitrierung der p-Dimethylanilinarinsäure und ist Zwischenprodukt bei der Darstellung des Arsalyts.

3,5-Dinitro-4-piperidobenzol-1-arsinsäure: Höchst D.R.P. 294276.

Unsymmetrische Harnstoffe aus Arsanilsäure siehe oben bei den acylierten Arsanilsäuren.

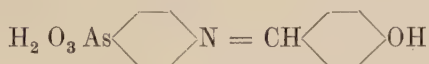
4,4'-Diarsinsäure-diphenylharnstoff:



(Speyerhaus, D.R.P. 191548).

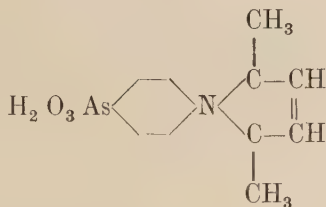
Kondensationsprodukte mit Aldehyden sind im D.R.P. 193542 (Speyerhaus) beschrieben (vgl. auch Johnson und Adams).

p-Oxybenzylidenarsanilsäure



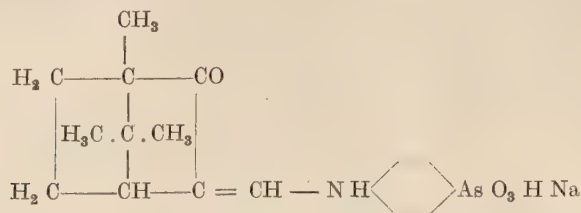
und Trioxybenzylidenarsanilsäure wurden von Ehrlich²⁾, o-Oxybenzylidenarsanilsäure, gewonnen aus Salicylaldehyd, sowie das Formaldehydderivat wurden von Breinl und Nierenstein untersucht.

Durch Kondensation von Acetonylaceton mit Arsanilsäure erhielten Ehrlich und Schmitz [Ehrlich²⁾] eine Dimethylpyrrol-arsanilsäure



die etwa 20- bis 30mal giftiger ist als Arsanilsäure und wegen ihrer Eigenschaft, heftigen Ikterus hervorzurufen, „Ikterogen“ genannt wurde.

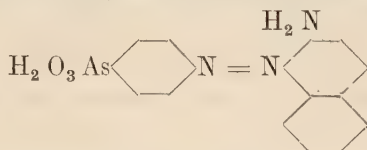
Ein Campherderivat:



soll kräftig auf Trypanosomen wirken (*Rupe, Seiberth u. Kussmaul, Rupe, D.R.P. 325640*).

Zu arsenhaltigen Azofarbstoffen kann man leicht gelangen, indem man die Diazoverbindung der Arsanilsäure mit den mannigfaltigsten Komponenten kuppelt, eine Reaktion, die bei der Auffindung der Konstitution des Atoxyls eine Rolle gespielt hat. Diese Farbstoffe bilden infolge der Anwesenheit des Arsensäurerestes wasserlösliche Alkalisalze [*Ehrlich und Bertheim*¹⁾, *Speyerhaus, D.R.P. 205449, Breinl und Nierenstein, Jacobs und Heidelberger, Karrer*²⁾, *Agfa, D.R.P. 212304, 216223, 222063, Höchst, D.R.P. 271271, vgl. S. 440*].

Als Beispiel sei hier der Farbstoff angeführt, der durch Kupplung diazotierter Arsanilsäure mit β -Naphthylamin in saurer Lösung entsteht



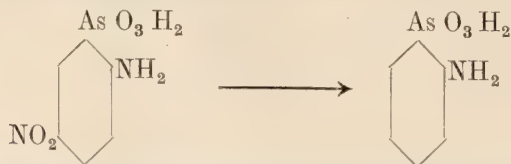
Das schwerlösliche Chlorhydrat des Farbstoffes wird durch Soda leicht mit tiefroter Farbe gelöst [*Ehrlich und Bertheim*¹⁾].

Mit Hilfe dieses schwerlöslichen Farbstoffes haben *Lockemann und Paucke* Atoxyl im Harn nachgewiesen.

Diazoaminoverbindungen der Arsanilsäure haben *Jacobs und Heidelberger* dargestellt,

Bei der Arsenierung des Anilins nach *Béchamp* tritt der Arsensäurerest, wie *Ehrlich* nachgewiesen, in die Parastellung zur Aminogruppe. Verbindungen mit besetzter Parastellung lassen sich im allgemeinen schlecht in Arsinsäuren überführen; doch läßt sich durch Arsenierung des p-Nitranilins, wie *Benda*³⁾ gefunden hat, leicht die 5-Nitro-2-aminobenzol-1-arsinsäure gewinnen (*Höchst, D.R.P. 243693*).

Von dieser ausgehend hat *Benda*⁵⁾ die o-Arsanilsäure dargestellt.

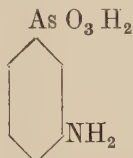


Jacobs, Heidelberger und Rolף sowie *Kalb* haben später diese Verbindung aus o-Nitranilin nach dem *Bartschen* Verfahren gewonnen.

Die o-Arsanilsäure ist toxischer als die p-Arsanilsäure, was wohl ihrer geringeren Beständigkeit zuzuschreiben ist, da sie schon, wenn nicht völlig rein, beim Kochen in wässriger Lösung zersetzt wird. In Wasser ist sie viel leichter löslich als die Paraverbindung.

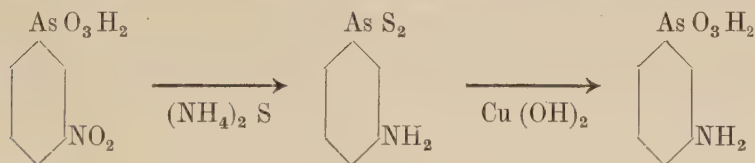
Halogen- und Nitroderivate der o-Arsanilsäure hat *Benda*²⁾³⁾ (Höchst, D.R.P. 243693) dargestellt (siehe auch *Nijk*), das Benzylidenderivat *Johnson* und *Adams*.

Die m-Arsanilsäure oder 3-Amino-phenyl-1-arsinsäure



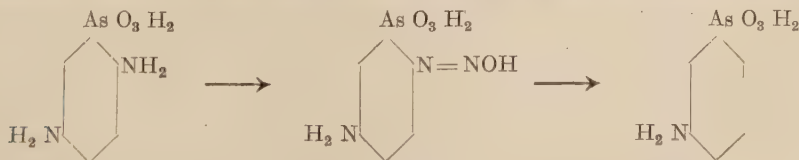
wird durch Reduktion der m-Nitro-arsanilsäure erhalten. Da Reduktionsmittel nicht nur die Nitrogruppe, sondern gleichzeitig den Arsensäurerest angreifen [*Michaelis*⁵⁾⁶⁾, *Michaelis* und *Loesner*], war die Ausarbeitung besonderer Methoden erforderlich.

Benutzt man Schwefelammonium als Reduktionsmittel, so wird nicht nur die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, sondern gleichzeitig tritt Schwefel an das Arsen. *Bertheim*¹⁾ konnte diese Schwefelung durch Behandlung mit Kupferhydroxyd wieder rückgängig machen (Höchst, D.R.P. 206344).



Im Natriumamalgam fand *Bertheim* ein geeignetes Mittel, das die Nitrogruppe ohne Veränderung des Arsensäurerestes zu reduzieren erlaubte [*Ehrlich* und *Bertheim*¹⁾, siehe auch *Nijk*]. Von anderen Methoden sei die Reduktion mit Hydrosulfit bei Gegenwart überschüssigen Alkalis, die Reduktion mit Ferrosalz und Alkali [*Benda*⁴⁾] sowie mit Eisenpulver [*Bauer*²⁾, *Kalb*] genannt (*Bertheim* und *Benda*, *Jacobs*, *Heidelberger* und *Rolf*).

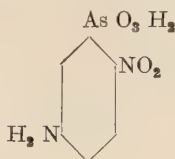
Auf anderem Wege erhielt *Benda*⁴⁾ die m-Arsanilsäure, indem er 2,5-Diaminophenylarsinsäure mit 1 Molekül Natriumnitrit in saurer Lösung behandelte. Hierbei wird nur die orthoständige Aminogruppe — im Gegensatz zur analogen Sulfosäure — diazotiert. Durch Kochen mit Alkohol und Kupferpulver wird die Diazogruppe durch Wasserstoff ersetzt und es entsteht m-Arsanilsäure. Die Reaktion verläuft nicht glatt.



Darstellung aus m-Nitranilin: *Jacobs*, *Heidelberger* und *Rolf*.

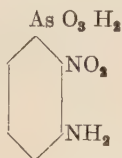
Die m-Arsanilsäure zeichnet sich durch ihre besondere Beständigkeit aus. Der Arsensäurerest haftet so fest am Benzolkern, daß er durch Jodwasserstoff nicht abgespalten und durch Jod ersetzt wird. In Wasser und Methylalkohol ist m-Arsanilsäure nur sehr wenig löslich. Ihre Giftigkeit entspricht etwa derjenigen der p-Arsanilsäure.

2-Nitro-5-aminophenylarsinsäure



(Höchst, D.R.P. 261643).

2-Nitro-3-aminophenylarsinsäure



(Höchst, D.R.P. 256343).

Weitere Derivate der Aminophenylarsinsäuren siehe bei *Fourneau, Navarro-Martin* und *Tréjouel*.

Oxyphenylarsinsäuren.

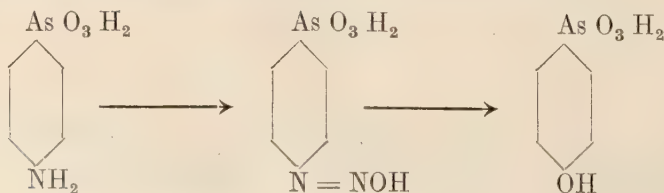
Weit weniger glatt als Anilin läßt sich Phenol arsenieren. Erhitzt man Phenol mit Arsensäure auf 150°, so tritt der Arsensäurerest in Parastellung zur Hydroxylgruppe in den Kern und man erhält p-Oxyphenylarsinsäure (Phenolarsinsäure)



die durch Ausziehen der Schmelze mit Aceton isoliert wird (Höchst, D.R.P. 205616).

Modifikation: *Conant, Jacobs* und *Heidelberger*¹⁾. Reinigung: *Kay*, E.P. 6322/15; *Myddleton*, E.P. 119964.

Ein zweiter Weg führt über die Arsanilsäure, deren Aminogruppe sich durch Hydroxyl ersetzen läßt. Diazotiert man die Arsanilsäure und erhitzt die wässrige oder schwefelsaure Lösung der Diazoverbindung auf etwa 70°, so entsteht unter Stickstoffentwicklung die Phenolarsinsäure



Dieser Vorgang wird als „Verkochen“ bezeichnet [*Bertheim*²⁾, *Barrowcliff*, *Pyman* und *Remfry*, Speyerhaus, D.R.P. 205449, Höchst, D.R.P. 223796].

Noch einfacher läßt sich die Aminogruppe durch Hydroxyl ersetzen, wenn sie durch Nitrogruppen in Ortho- oder Parastellung leicht beweglich gemacht ist. In diesen besonderen Fällen genügt einfaches Erwärmen mit Alkalilauge, um die Aminogruppe als Ammoniak hydrolytisch abzuspalten (*Benda*).

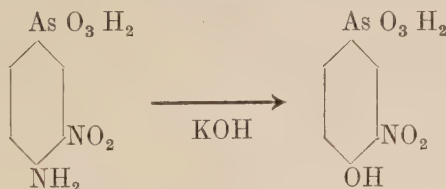
Nach *Bart*¹⁾ (D.R.P. 250264, 268172) wird die p-Oxy-phenylarsinsäure durch Einwirkung von arseniger Säure auf diazotiertes p-Aminophenol dargestellt.

Alkalisalze der Phenolarsinsäure: *Bertheim*²⁾, *Mouneyrat* E.P. 3087/1915; *Kay*, E.P. 6322/1915.

In der p-Oxyphenylarsinsäure sitzt der Arsensäurerest nicht sehr fest. Mit Brom entsteht unter Abspaltung des Arsensäurerestes Tribromphenol. Diazoverbindungen greifen in Parastellung zum Hydroxyl ein und verdrängen den Arsensäurerest unter Bildung von Azofarbstoffen [*Benda*⁶⁾]. Die p-Oxyphenylarsinsäure zeigt einen gewissen Einfluß auf Spirochäten.

Von den Abkömmlingen der p-Oxyphenylarsinsäure hat eine überragende Bedeutung die 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure erlangt, aus der durch Reduktion Salvarsan entsteht.

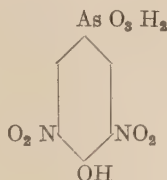
Sie kann durch Nitrierung der p-Oxyphenylarsinsäure in konzentriert schwefelsaurer Lösung mit der theoretischen Menge Salpetersäure bei 0° erhalten werden (*Benda* und *Bertheim*, Höchst, D.R.P. 224953) oder durch Erhitzen von 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure in starker Kalilauge, wobei die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt wird [*Benda*⁶⁾, Höchst, D.R.P. 235141]:



In ähnlicher Weise entsteht diese Arsinsäure durch Erwärmen von 3-Nitro-4-chlor-phenylarsinsäure mit Natronlauge (Höchst, D.R.P. 245536).

Andere Verfahren: *Bart*¹⁾, Derselbe, D.R.P. 250264, *Poulenc* und *Oechslein*, F.P. 451078.

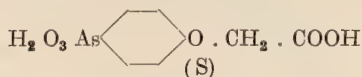
Wendet man bei der Nitrierung der p-Oxyphenylarsinsäure überschüssige rauchende Salpetersäure bei Zimmertemperatur an, so erhält man die 3,5-Dinitro-4-oxy-phenylarsinsäure



(Benda und Bertheim, Höchst, D.R.P. 224953). Sie kann auch aus 3,5-Dinitro-4-amino-phenylarsinsäure durch Erhitzen mit Kalilauge gewonnen werden (Benda⁸).

Von weiteren Derivaten der p-Oxy-phenylarsinsäure sind noch anzuführen: die halogenierten Abkömmlinge (Höchst, D.R.P. 235430, Ehrlich-Hata, Chemotherapie S. 19).

Phenylglykol- und Phenylthioglykol-p-arsinsäuren [richtiger: Phenoxyessigsäure-p-arsinsäure und Phenylthioessigsäure-p-arsinsäure; Höchst, D.R.P. 216270; siehe auch Christiansen⁴)]:

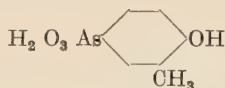


Acetat der p-Oxyphenylarsinsäure: Barrowcliff, Pyman und Remfry.

Alkyläther der p-Oxyphenylarsinsäure: Michaelis und Weitz, Michaelis⁵), Bertheim²), Fargher¹), Bart¹), Christiansen⁴), Johnson und Adams.

Höhere Homologe der 4-Oxy-phenylarsinsäure:

4-Oxy-3-methyl-phenylarsinsäure (o-Kresol-arsinsäure)



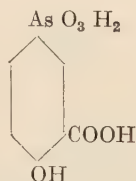
Benda und Kahn, Barrowcliff, Pyman und Remfry, Breinl und Nierenstein, Höchst, D.R.P. 205616 Christiansen⁵), und ihr Nitroprodukt: Benda und Bertheim, Benda⁶); Höchst, D.R.P. 235141, 224953.

4-Oxy-2-methyl-phenylarsinsäure: Christiansen⁵).

4-Oxy-3-nitro-2-methyl-phenylarsinsäure: Karrer⁹).

4-Oxy-3-nitro-5-methyl-phenylarsinsäure: Christiansen⁴)

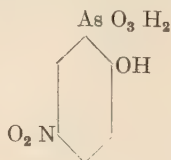
Salicylarsinsäure:



Kahn und Benda, O. und R. Adler, W. Adler, D.R.P. 215251, Sieburg, Rosenmund, o- und m-Oxy-phenylarsinsäuren und Nitroderivate: Benda³), Bart¹), Jacobs und Heidelberger, Johnson und Adams.

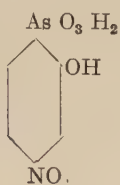
2-Oxy-3-methyl-phenylarsinsäure: Christiansen⁵).

5-Nitro-2-oxyphenylarsinsäure:

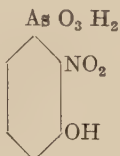


Benda³), Bart¹).

4-Nitro-2-oxy-phenylarsinsäure:

*Bart*, D.R.P. 250264.

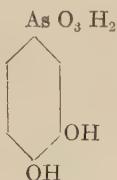
2-Nitro-3-oxy-phenylarsinsäure:



Höchst, D.R.P. 256348.

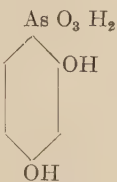
Dioxybenzolarsinsäuren.

Brenzkatechin-arsinsäure

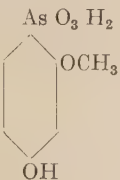


Höchst, D.R.P. 271892.

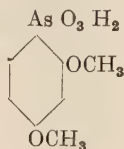
Resorcin-arsinsäure und deren Methyläther, Nitro- und Reduktionsprodukte:

*H. Bauer*¹⁾, Höchst, D.R.P. 272690, vgl. *Christiansen*⁴⁾.

2-Methoxy-4-oxy-phenylarsinsäure:

*Bauer*¹⁾.

2-4-Dimethoxy-phenylarsinsäure:



*Bauer*¹⁾, *Christiansen*⁴⁾.

3-Oxy-4-methoxy-phenylarsinsäure: *Fargher*.

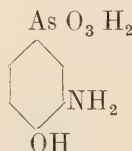
4-Oxy-3-methoxy-phenylarsinsäure: *Fargher*.

3,4-Dimethoxy-phenylarsinsäure: *Fargher*.

Aminophenylarsinsäuren

werden durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen erhalten. Da Reduktionsmittel im allgemeinen auch den Arsensäurerest angreifen, ist die Einhaltung besonderer Bedingungen notwendig, um den Arsensäurerest unverändert zu erhalten. Eine solche Methode wurde schon bei der Darstellung der m-Amino-phenylarsinsäure erwähnt, nämlich die von *Bertheim* ausgeführte Reduktion mit Natriumamalgam [*Ehrlich* und *Bertheim*⁷⁾, Höchst, D.R.P. 224953]. Ein brauchbares Reduktionsmittel ist auch das Natriumhydrosulfit, das bei Gegenwart überschüssigen Alkalis nur die Nitrogruppe angreift, den Arsensäurerest dagegen unverändert läßt.

Löst man die 3-Nitro-4-oxy-phenylarsinsäure in Natronlauge auf und setzt so lange Hydrosulfit zu, bis Entfärbung eingetreten ist, so erhält man nach Zusatz einer der angewandten Natronlauge äquivalenten Menge Salzsäure die 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure



eine farblose, kristallisierende Substanz [vgl. *Bertheim*⁵⁾, Höchst, D.R.P. 224953, *Raiziss* und *Gavron*].

Diese Aminosäure löst sich sowohl in Mineralsäuren wie in Alkalien, wird durch ammoniakalische Silberlösung reduziert und ist besonders in alkalischer Lösung gegen Sauerstoff empfindlich, der sie zu einer rot gefärbten Verbindung oxydiert. Sie wird neuerdings von *Fourneau*, *Levaditi*, *Navarro-Martin*, *Fournier* u. a. zur Syphilisbehandlung empfohlen.

Ein anderes Reduktionsverfahren hat *Benda*⁴⁾ in der Anwendung von Eisenoxydul in alkalischem Medium gefunden. *Bauer*²⁾ sowie *Kalb* reduzieren unter Verwendung von Eisenpulver (vgl. *Jacobs*, *Heidelberger* und *Rolf*).

Die Reduktion der Nitrogruppe mit molekularem Wasserstoff unter Druck bei Gegenwart von katalytisch wirkenden Metallen ist in dem D.R.P. 286547 (*Böhringer*), die elektrolytische Reduktion in der deutschen

Anmeldung K. 51745 (*Karrer*), die Reduktion mit Traubenzucker im F.P. 551627 (*Poulenc Frères et Meyer*) beschrieben.

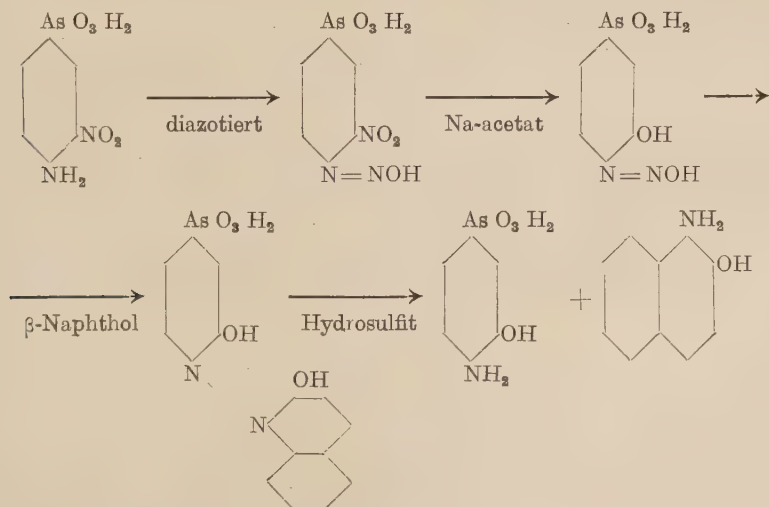
Reduziert man auch die Arsensäuregruppe der Amino-oxy-phenylarsinsäure, indem man z. B. Hydrosulfit im Überschuß einwirken läßt, so gelangt man zum Salvarsan. Aus diesem kann die Arsinsäure durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung oder mit Jod in salzsaurer Lösung wieder erhalten werden [*Ehrlich* und *Bertheim*⁷), Höchst, D.R.P. 224953, *Gaebel*³].

3-Acet-amino-4-oxy-phenylarsinsäure (Höchst, Pat.-Anm. F. 33613, *Raiziss* und *Gavron*) wirkt nach Angaben von *Fournier*, *Levaditi*, *Navarro-Martin*, *Guénot*, *Schwartz*, *Fourneau*, *Navarro-Martin* und *Tréjouel* prophylaktisch gegen Syphilis bei interner Verabreichung (auch als Präparat „*Fourneau 190*“ oder „*Stovarsol*“ bezeichnet). Die Ausscheidung wurde von *Levy-Bing* und *Féron*d untersucht.

Das Präparat, das *Ehrlich* schon im Jahre 1909 unter der Nummer „594“ in Händen hatte, kam jedoch nicht zur therapeutischen Verwendung, da es vom Salvarsan in seiner Wirksamkeit übertroffen wurde. Das Präparat wird auch von den Farbwerken vorm. *Meister Lucius & Brünig*, Höchst a. M., unter dem Namen „*Spirocid*“ hergestellt.

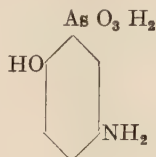
Derivate des Allylharnstoffes bzw. Allylthioharnstoffes: *Heyden*, Pat.-Anm. C. 25719.

Die isomere 3-Oxy-4-amino-phenylarsinsäure wurde auf einem Umweg erhalten. Behandelt man die Diazoverbindung der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure mit Natriumacetat, so wird die Nitro- gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht. Die so entstandene 3-Oxy-4-diazophenylarsinsäure wird mit β -Naphthol zu einem schwerlöslichen Farbstoff gekuppelt und dieser durch vorsichtige Reduktion mit Natriumhydrosulfit in alkalischer Lösung gespalten. [*Benda*⁷), Höchst, D.R.P. 243648, 244166].



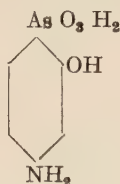
Liefert bei weiterer Reduktion Iso-Salvarsan (*Benda* l. c.) s. S. 415.

3-Amino-6-oxyphenylarsinsäure:



Benda³⁾, Karrer, Pat.-Anm. K. 51745, Fourneau, Navarro-Martin und Tréjouel.

2-Oxy-4-amino-phenylarsinsäure:



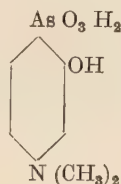
Bauer²⁾.

2-Amino-3-oxy-phenylarsinsäure: Fourneau, Navarro-Martin und Tréjouel.

2-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure: Dieselben.

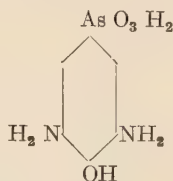
2-Amino-5-oxy-phenylarsinsäure: Dieselben.

2-Oxy-4-dimethylamino-phenylarsinsäure:



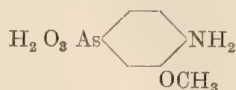
Meyer und Oechslin, F.P. 474056.

3,5-Diamino-4-oxy-phenylarsinsäure:



Höchst, D.R.P. 224953, Raiziss und Gavron.

4-Amino-3-methoxy-phenylarsinsäure (o-Anisidinarsäure):



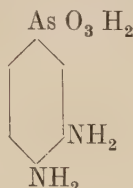
Benda³⁾.

3-Amino-4-methoxy-phenylarsinsäure: Fargher, Christiansen⁴⁾.

5-Amino-3,4-dimethoxy-phenylarsinsäure: Fargher, Christiansen⁴⁾.

Weitere substituierte Amino-phenol-arsinsäuren: *Bertheim*⁶), Höchst, D.R.P. 224953, *Bart*, D.R.P. 268172, *Mroczkowski*, *Fourneau*, *Navarro-Martin* und *Tréfouel*.

Die Arsinsäure des o-Phenylendiamins, die Amino-arsanilsäure, ist dadurch von biologischem Interesse, daß ihr Natriumsalz bei Mäusen etwa 25mal ungiftiger ist als Atoxyl. Es erfolgt also eine weitgehende Entgiftung durch die zweite Aminogruppe. Die Verbindung zeigt jedoch Nebenwirkungen auf das Nervensystem. Die Amino-arsanilsäure (3,4-Diamino-phenylarsinsäure)

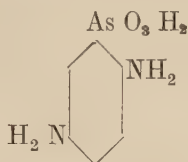


wird durch Reduktion der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure mit Natriumhydrosulfit in alkalischer Lösung dargestellt [*Bertheim*⁵].

Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte und zeigt alle Reaktionen des o-Phenylendiamins, indem sie mit salpetriger Säure eine Azimido-Verbindung, mit Phosgen einen cyklischen Harnstoff, mit o-Diketonen Chinoxaline liefert.

2,3-Diamino-phenylarsinsäure (Höchst, D.R.P. 256343) entsteht aus 2-Nitro-3-amino-phenylarsinsäure durch Reduktion.

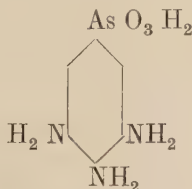
Die p-Phenylendiamin-arsinsäure (2,5-Diamino-phenylarsinsäure):



hat *Benda*⁴) durch Reduktion der 2-Amino-5-nitro-phenylarsinsäure mit Eisenoxydul in alkalischer Lösung dargestellt.

Behandelt man die Diaminosäure mit salpetriger Säure, so wird nur eine Aminogruppe diazotiert. Daß die entstandene Verbindung die Diazogruppe in Orthostellung zum Arsensäurerest trägt, wird dadurch bewiesen, daß die Substanz beim Ersatz der Diazogruppe durch Wasserstoff in m-Amino-phenylarsinsäure übergeht [*Benda*⁴), Höchst, D.R.P. 248047]. Die Reaktion verläuft jedoch nicht glatt.

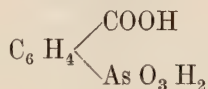
Triaminophenylarsinsäure:



[*Benda*¹⁰)] hat kaum noch Giftwirkung. Ihr Reduktionsprodukt, Hexaminoarsenobenzol, ist auf S. 394 besprochen (*Boehringer*, D.R.P. 286854).

Carboxylierte Phenylarsinsäuren.

Benzarsinsäuren:



wurden von *Michaelis*⁵⁾, *La Coste*, *Bertheim*²⁾, *Bart*^{1) 2)}, *Bart*, D.R.P. 250264, *Rosenmund*, *Lewis* und *Cheetham*, *Lewis* und *Hamilton* dargestellt und von *Kobert*, sowie *Sieburg* pharmakologisch untersucht.

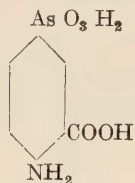
Äthyl-, Guajacol- und Chininester der Benzarsinsäure: *Fourneau* und *Oechslin*.

Phenyllessigsäure-p-arsinsäure:



wurde von *Robertson* und *Stieglitz* nach dem *Bartschen* Verfahren dargestellt.

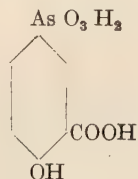
Anthranilarsinsäure:



Kahn und *Benda*, *O.* und *R. Adler*, Höchst, D.R.P. 203717.

Nitro-, Amino- und Oxyderivat: *Karrer*¹⁰⁾.

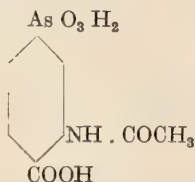
Salicylarsinsäure:



Kahn und *Benda*, *O.* und *R. Adler*, *W. Adler*, D.R.P. 215251.

Nitro- und Aminoderivat: *Karrer*¹⁰⁾.

3-Acetamino-p-benzarsinsäure:



wurde von *Sieburg* im Harn nach Eingabe von 3,3'-Diamino-4,4'-dicarboxyarsenobenzol gefunden.

Hippurarsinsäure, 1-Arsinsäure-4-benzoylglykokoll,



und ihr Reduktionsprodukt, die Arsenohippursäure, wurden von *Hugounenq* und *Morel* dargestellt.

Ausgehend von der Tatsache, daß p-Arsenobenzoessäure aus dem Organismus in Form von Hippurarsinsäure ausgeschieden wird, hat *Sieburg* Ester der Benzarsinsäure mit Aminosäuren und höheren Alkoholen hergestellt. Er behandelte Aminosäuren mit einem erheblichen Überschuß von Benzoylchlorid-dichlorarsin $\text{Cl}_2\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COCl}$ (erhältlich nach *Fourneau* und *Oechslein*, S. 428) bei Gegenwart von Natriumbicarbonat und gelangte so zu amorphen, weißen Arsinoxyden. Diese gehen mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung glatt in die kristallisierten Arsinsäuren, mit Natriumamalgam in Arsenoverbindungen über.

Aldehyd- und Ketonarsinsäuren und Derivate:

Lewis und *Cheetham* haben durch Kondensation von Phenyldichlorarsin-p-benzoylchlorid mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid Benzophenon-p-arsinoxyd hergestellt und dieses mit Wasserstoffsuperoxyd in Benzophenon-p-arsinsäure



übergeführt.

In analoger Weise wurden Benzophenon-o-arsinsäure und andere Derivate erhalten.

Benzaldehyd-p-arsinsäure



Acetophenon-p-arsinsäure



sowie sich davon ableitende Hydrazone, Semicarbazone usw.: *Albert*, A.P. 1425929.

Fourneau, *Navarro-Martin* und *Tréjouel* haben kürzlich eine große Anzahl zum Teil bereits bekannter, teils neu dargestellter Arsinsäuren der biologischen Prüfung unterworfen.

Diarsinsäuren.

Die Diarsinsäuren enthalten zwei Arsensäurereste an einem Benzolkern.

p-Phenylendiarsinsäure, $\text{H}_2\text{O}_3\text{As} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{AsO}_3\text{H}_2$: *Bart*¹⁾, *Bart*, D.R.P. 250264, *Lieb*.

o-Phenylendiarsinsäure und Derivate: *Lieb* und *Wintersteiner*. Reduktionsprodukte: S. 418.

o-Phenylen-diarsinsäure: *Kalb*.

Reduktionsprodukte: S. 418.

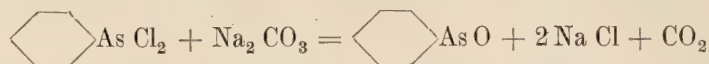
Diphenylarsinsäure-o-arsinsäure: S. 433.

Über die Leitfähigkeit und Molekulargröße der Arsinsäuren haben *Lorenz*, *Lorenz* und *Schmidt*, *Lorenz* und *Brehmer* Untersuchungen angestellt (vgl. *Fichter* und *Elkind*, *Fichter*).

Über elektrolytische Reduktion von Arsinsäuren finden sich Angaben bei *Fichter* und *Elkind*, *Bart*, D.R.P. 270568, *Karrer*, Pat.-Anm. K. 51745.

Primäre aromatische Arsinoxyde.

Nichtsubstituierte Aryl-arsinoxyde, hauptsächlich von *Michaelis* und seinen Mitarbeitern untersucht, sind aus den entsprechenden Arsindichloriden mit Wasser oder Alkali erhalten worden; z. B. Phenylarsinoxyd



Die Arsinoxyde besitzen amphoteren Charakter, indem ihre Derivate einerseits in starker Salzsäure unter Bildung von Arsindichloriden, andererseits in Natronlauge unter Entstehung von Salzen der phenylarsinigen Säuren löslich sind.

Enthalten die Phenylarsinoxyde eine negative Gruppe, wie NO_2 oder COOH , so sind sie nach *Michaelis* auch in der Hydratform als arsinige

Säuren $\text{R}-\text{As}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$, beständig. Diese Hydratform ist nach *Sieburg* im Fall der benzarsinigen Säure



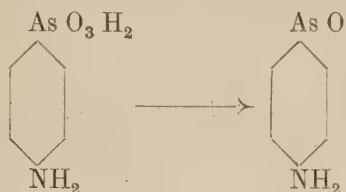
auffallenderweise etwa zehnmal weniger giftig als das Arsinoxyd(?). Nitrophenylarsinige Säuren entstehen aus Nitrophenylarsinsäuren mit schwefliger Säure und Jodwasserstoff (*Bart*, Pat.-Anm. B. 60658).

Amino- und Oxy-phenylarsinoxyde.

Werden die primären Amino- und Oxyphenylarsinsäuren mit gelinden Reduktionsmitteln behandelt, so entstehen als erste Reduktionsstufe die primären Arsinoxyde.

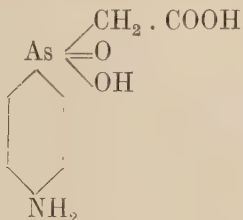
Durch Einwirkung von schwefliger Säure bei Gegenwart einer geringen Menge Jodwasserstoff wird so aus Arsanilsäure das p-Aminophenylarsinoxyd erhalten. An Stelle der schwefligen Säure sind als Reduktions-

mittel auch Phenylhydrazin oder Phosphortrichlorid verwendet worden [*Ehrlich* und *Bertheim*⁵⁾ 7); Höchst, D.R.P. 206057, 212205].



„Es sei hier auf die außerordentliche Reaktionsfähigkeit des Aminophenylarsinoxyds hingewiesen, die sich biologisch und chemisch geltend macht. Den Charakter des primären Amins und die damit zusammenhängenden Reaktionen teilt es ja mit der Arsanilsäure, aber zwei neue Eigenschaften treten hinzu, die die Beweglichkeit des Moleküls gewaltig erhöhen: einmal ist die Bindung zwischen Arsen und Kohlenstoff, die in der Arsanilsäure so fest erscheint, in der Oxydbindung bedeutend gelockert, zweitens besitzt das Aminophenylarsinoxyd gewissermaßen einen ungesättigten Charakter und hat Tendenz, wieder in Verbindungen mit fünfwertigem Arsen überzugehen [*Ehrlich* und *Bertheim*⁵⁾].“

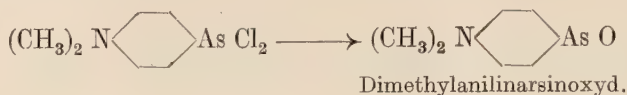
Durch Kochen mit verdünnter Salzsäure wird es zum Teil in Anilin und arsenige Säure gespalten, daneben bildet sich Triaminotriphenylarsin (S. 434). Durch Aufnahme von Sauerstoff geht es in Arsanilsäure über. Noch wichtiger ist sein Verhalten gegen Chloressigsäure, die unter Bildung einer neuen Kohlenstoffbindung addiert wird: es entsteht eine sekundäre Arsinsäure, die p-Aminophenylarsinessigsäure:



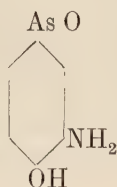
Wie Chloressigsäure, so werden auch Halogenalkyle addiert (Erweiterung der Reaktion von *G. Meyer*).

Das 4-Aminophenylarsinoxyd und das 4-Oxyphenylarsinoxyd, von *Ehrlich* und *Bertheim*⁵⁾ (Höchst, D.R.P. 206057) dargestellt, sind Substanzen von starker trypanozider Wirkung [*Ehrlich* und *Bertheim*⁶⁾, *Ehrlich*²⁾]; Höchst, D.R.P. 213594]. 4-Oxyphenylarsinoxyd tötet in einer Konzentration von 1:10 000 000 Trypanosomen im Reagensglas in einer Stunde.

An Stickstoff alkylierte Aminophenylarsinoxyde sind in direkter Synthese von *Michaelis* und *Rabinerson* durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf tertiäre Amine und Behandeln der so entstehenden Arsindichloride mit Alkalien dargestellt worden.



3 - A m i n o - 4 - o x y p h e n y l - 1 - a r s i n o x y d.



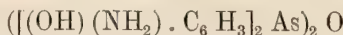
wurde aus Aminophenylarsinsäure mit schwefliger Säure und Jodwasserstoff von *Ehrlich* und *Bertheim*⁷⁾ dargestellt. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser mit neutraler Reaktion, leicht in Säuren und Alkalien, sehr leicht in Alkohol, nicht in Äther. Durch weitere Reduktion entsteht Salvarsan (Höchst, D.R.P. 235391).

Dieses Arsinoxyd entsteht aus Salvarsan bereits bei Luftzutritt. Es ist etwa 20mal giftiger als dieses (*Ehrlich* und *Hata*). In bequemer Weise kann es durch Oxydation des Salvarsans mit Quecksilberchlorid erhalten werden (*Binz* und *Bauer*).

Die Arsinoxyde zeigen interessante biologische Eigenschaften. Sie reizen in festem Zustande stark die Schleimhäute. Ihre trypanozide und spirillozide Wirkung übertrifft diejenige der zugehörigen Arsenoverbindungen. Wegen ihrer hohen Giftigkeit werden sie jedoch therapeutisch nicht verwendet (vgl. Tabelle S. 389).

Biologisches und Pharmakologisches: vgl. z. B. *Smith*, *Sieburg*, *Ehrlich* und *Hata*.

Nach *Christiansen* geht das 3-Amino-4-oxy-phenylarsinoxyd beim Kochen in saurer Lösung unter Abspaltung von arseniger Säure in eine sekundäre Verbindung, das 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-diphenylarsinoxyd



über.

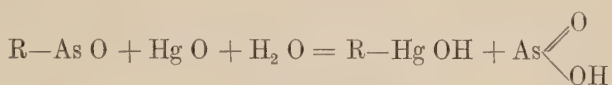
Arsinoxyde von Ketonen.

Benzophenon-arsinoxyd: *Lewis* und *Cheetham*.

Acetophenon-p-arsinoxyd

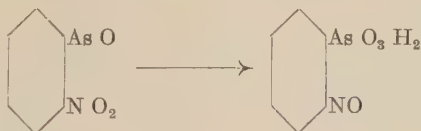
sowie davon sich ableitende Hydrazone: *Albert*, A.P. 1425930, 1425931.Chlor wird von Arsinoxyden unter Bildung von Arsinoxychloriden addiert [*La Coste* und *Michaelis*⁴); s. S. 428].

Ein interessantes Verhalten zeigen Arsinoxyde gegen Quecksilbersalze. Läßt man Merkurisalze in saurer, neutraler oder alkalischer Lösung oder Quecksilberoxyd auf Arsinoxyde einwirken, so wird der Arsenrest abgespalten und durch Quecksilber ersetzt. Die Reaktion geht entsprechend den folgenden Gleichungen vor sich:



Dieser Vorgang bildet eine Umkehrung der Synthese von *La Coste* und *Michaelis* (S. 428) aus Quecksilberdiarylen und Arsentrichlorid (Höchst, D.R.P. 272289).

Eine eigenartige Lichtreaktion hat *Karrer*⁷) bei dem o-Nitro-phenylarsinoxyd beobachtet, das in alkoholischer Salzsäure gelöst, unter dem Einfluß des Sonnenlichtes in o-Nitroso-phenylarsinsäure übergeht:



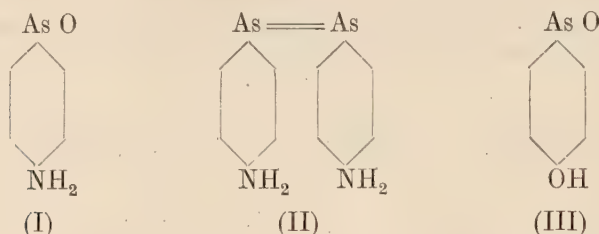
Weitere Literatur findet man bei folgenden Autoren: *La Coste*²), *La Coste* und *Michaelis*⁴), *Michaelis*⁵), *Michaelis* und *Loesner*, *Michaelis* und *Rabinerson*, *Michaelis* und *Weitz*, *Lettermann*, *Mroczkowski*, *Mameli* und *Patta*, *Bertheim*⁴), *Benda*⁵), Höchst, D.R.P. 212205, *Bart*, D. R. P. 250264, *Parke*, *Davis Co.*, A.P. 1119279, *Kalb*, *Michaelis* und *Schulte*.

Jodometrische Bestimmung: *Ehrlich* und *Bertheim*, *Fleury*.

Aromatische Arsenverbindungen.

Die Arsanilsäure sowohl wie zahlreiche andere von *Ehrlich* geprüfte Arsinsäuren zeigen im Organismus eine starke trypanozide Wirkung, im Reagensglase dagegen sind sie fast wirkungslos. Es mußte also — wollte man

ihre Heilkraft nicht auf eine bloße Mobilisierung der natürlichen Abwehrkräfte im Organismus zurückführen — eine chemische Veränderung angenommen werden, die das wirkungsschwache Präparat erst innerhalb des Körpers in das mächtige Heilmittel verwandelte. *Ehrlich*²⁾ dachte sogleich an eine Reduktion, und das Experiment bestätigte die Richtigkeit dieser Annahme durchaus. Es zeigte sich, daß die Reduktionsprodukte der Arsanilsäure, nämlich das p-Amino-phenylarsinoxyd (I) und das p-p-Diamino-arsenobenzol (II) (die dreiwertiges Arsen enthalten) in einer Verdünnung von 1:100 000 (Verbindung II) und 1:1 000 000 (Verbindung I) im Reagensglas die Trypanosomen abtöten, unter Bedingungen, unter denen 0.5%ige Atoxylösungen überhaupt nicht einwirkten.



Das dem p-Amino-phenylarsinoxyd nahestehende p-Oxy-phenylarsinoxyd (III) vernichtet die Trypanosomen im Reagensglase sogar noch in einer Verdünnung von 1:10 000 000.

Damit war der Weg gefunden, der zu neuen intensiv wirkenden Arsenpräparaten führen mußte. Die Farbstoffstudien hatten *Ehrlich* ja früher schon gelehrt, welcher Atomgruppen es bedürfe, um eine Substanz an den Parasiten heranzubringen. Die Amino- (NH_2) und die Oxy- (OH) Gruppe hatten sich als besonders geeignet hierfür erwiesen. Für den Chemiker ergab sich hieraus die Aufgabe, möglichst viele Arsinoxyd- und Arsenoverbindungen herzustellen, die außer dem dreiwertigen Arsen noch Amino- und Hydroxylgruppen in verschiedenster Zahl und Anordnung enthalten.





Es zeigte sich bald, daß die Arsenoverbindungen den Arsinoxydverbindungen therapeutisch überlegen sind*).

So wurde Schritt für Schritt der Weg gebahnt zum Salvarsan, dessen Synthese später beschrieben wird.

Die bedeutende Steigerung der Giftigkeit der Arsinsäuren durch Reduktion zu den Arsinoxyden und das Fallen der Giftigkeit bei weiterer Reduktion zu den Arseno-

*) Arsinoxyde werden trotz ihrer hohen parasitentötenden Kraft nicht therapeutisch verwendet, da ihre große Giftigkeit dies nicht erlaubt.

verbindungen wird durch folgende Tabelle erläutert, die nach Angaben von *Ehrlich* und *Ehrlich* und *Hata* zusammengestellt ist. Eine Maus von 20 g Gewicht verträgt je 1 cm³ einer Lösung von:

	Arsinsäure als Na-Salz	Arsinoxyd	Arsenoverbindung
As  NH ₂	1:200	1:15.000	1:6000
As  OH	1:75	1:13.000	1:1000
As  NH . CH ₂ . COOH	1:20	1:1000	1:70
As  OH NH ₂	1:40	1:3000	1:300.

Arsenobenzol,



die Muttersubstanz des Salvarsans, wurde von *Michaelis* und *Schulte* durch Reduktion von Phenylarsinoxyd oder Phenylarsinsäure mit phosphoriger Säure erhalten. Während das Phenylarsinoxyd leicht angegriffen wird, muß die Arsinsäure mehrere Stunden auf 180° mit phosphoriger Säure erhitzt werden. Arsenobenzol kristallisiert in schwach gelblichen Nadeln.

Höhere Homologe des Arsenobenzols wurden von *Michaelis*⁵⁾, *Michaelis* und *Schulte* und von *Lettermann* beschrieben.

Einwirkung von Jodmethyl auf Arsenobenzole: *Bertheim*⁷⁾, *Steinkopf* und *Schwen*¹⁾.

Für die Darstellung von Arsenoverbindungen mit substituierten Benzolkernen, die uns in erster Linie interessieren, war die phosphorige Säure ungeeignet, da sie die empfindlichen Reduktionsprodukte sofort weiter veränderte. Auf der Suche nach neuen Reduktionsmethoden fanden *Ehrlich* und *Bertheim*⁵⁾ 6) 7) Verfahren, die sowohl direkt wie stufenweise die Arsenoverbindungen gewinnen ließen. Die stufenweise Reduktion mit schwefliger Säure und etwas Jodwasserstoff führt die Arsinsäure in das Arsinoxyd über, das dann durch Behandlung mit Natriumamalgam oder Zinnchlorür und Salzsäure oder Natriumhydrosulfit in die Arsenoverbindung übergeht. Die direkte Reduktion läßt aus der Arsinsäure mit Natriumhydrosulfit oder vorsichtige Behandlung mit Zinnchlorür-Salzsäure, eventuell unter Zusatz von etwas Jodwasserstoff unmittelbar die Arsenoverbindung entstehen.

Das Natriumhydrosulfit hat sich als besonders geeignetes Reduktionsmittel erwiesen und kann, im Überschuß angewendet, als all-

gemeines Reagens auf primäre aromatische Arsenverbindungen benutzt werden, da die Arsenverbindungen als unlösliche Niederschläge ausfallen, die durch ihre gelbe Farbe charakterisiert sind [*Bertheim*⁹⁾, vgl. *Bart*, Pat.-Anm. B. 60659, B. 68456].

Bei Gegenwart überschüssigen Alkalis werden Nitroarylarsinsäuren durch Hydrosulfit zu Aminoarylarsinsäuren reduziert, ohne daß die Arsinsäuregruppe angegriffen wird.

Ein weiteres, sehr brauchbares Reduktionsmittel ist die unterphosphorige Säure, die allein oder besser in Verbindung mit Jodwasserstoff Arsinsäuren direkt zu Arsenverbindungen reduziert (Höchst, D.R.P. 286432, 271894).

Mit Hilfe der unterphosphorigen Säure gelingt es auch, Nitroarylarsinsäuren am Arsenrest zu reduzieren, ohne daß dabei die Nitrogruppe angegriffen wird, also z. B. Nitroarsanilsäure in Dinitroarsenobenzol überzuführen (s. u.).

Arsinoxyde werden auch durch die berechnete Menge Zinnchlorür zu Arsenverbindungen in der Kälte reduziert, ohne daß eine gleichzeitig vorhandene Nitrogruppe angegriffen wird. Die Reduktion der Arsinoxyde zu Arsenverbindungen erfolgt ganz allgemein leichter als die der Arsinsäuren.

Schwefelwasserstoff verwandelt in neutraler Lösung die Arsensäure- oder Arsinoxydgruppe in Sesquisulfid oder Monosulfid, während in alkalischer Lösung auch die Nitrogruppe reduziert wird.

Halogenierte und nitrierte Abkömmlinge des Arsenobenzols wurden von *Mameli* und *Patta*, *Michaelis*⁵⁾, *Michaelis* und *Loesner* erhalten.

Elektrolytische Reduktion von Arsinsäuren ist beschrieben im D.R.P. 270568 (*Bart*).

Methylierende Spaltung von Arsenverbindungen: *Bertheim*⁷⁾.

Carboxylierte Arsenobenzole sind die Arsenobenzoesäuren von *Michaelis*⁷⁾, die nach Untersuchungen von *Kobert* stark giftig sind. Ausscheidung: *Sieburg*.

Ester der Arsenobenzoesäuren: Guajacolester, Chininester, Arsenostovain: *Fourneau* und *Oechslin*.

Arsenhippursäure $[\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \langle \text{Sechseck} \rangle \text{As} =]_2$: *Hugounenq* und *Morel*.

Kondensationsprodukte von p-Dichlorarsin-benzoylchlorid



mit Eiweißspaltprodukten, wie Alanin, Tyrosin, Leucin usw., sowie mit höheren Alkoholen, die zu Arsenverbindungen reduziert werden (*Sieburg*).

Arsenoaldehyde und Arsenoketone:

p-Arsenobenzophenon, o-Arsenoacetophenon: *Lewis* und *Cheetham*.

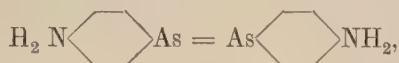


p-Arsenoacetophenon und davon abgeleitete Hydrazide: *Albert*, A.P. 1425930, 1425931.

Das von der Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt hergestellte Präparat „Albert 102“ gehört in diese Gruppe und ist von *Kalberlah* geprüft worden.

Aminoarsenobenzole.

Das 4,4-Diamino-arsenobenzol

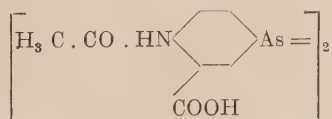


das Reduktionsprodukt der Arsanilsäure, wird durch Reduktion des 4-Amino-phenylarsinoxyds mit Natriumamalgam oder Zinnchlorür-Salzsäure erhalten. Direkt aus der 4-Amino-phenylarsinsäure entsteht die Arseno-verbindung mit Natriumhydrosulfit, und zwar als basisch schwefligsaures Salz, das mit Natronlauge in die freie Base übergeht [*Ehrlich* und *Bertheim*⁶), Höchst, D.R.P. 206057].

Das 4,4-Diamino-arsenobenzol oder Arsenoanilin ist eine Base und löst sich leicht in Mineralsäuren, auch in Essigsäure. Durch Oxydationsmittel, wie Jod in essigsaurer Lösung oder Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Suspension, entsteht Amino-phenylarsinsäure. Von ammoniakalischer Silberlösung wird es bereits in der Kälte unter Abscheidung von Silber angegriffen, zeigt sich also als ein kräftiges Reduktionsmittel. Mit Schwefelsäure bildet es ein sehr schwerlösliches Sulfat. Die biologische Untersuchung ergibt, daß das Arsenoanilin etwa 30- bis 40mal giftiger als die Arsanilsäure ist [*Ehrlich*²].

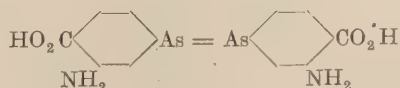
Am Stickstoff alkylierte Derivate des p-Arsenoanilins wurden von *Michaelis*⁵), *Michaelis* und *Rabinerson*, *Mroczkowski* beschrieben.

Carboxylierte Derivate: Arsenoacetanthranilsäure:



Höchst, D.R.P. 212205.

3,3'-Diamino-4,4'-arsenobenzoessäure:

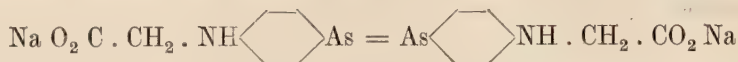


Sieburg.

Azofarbstoffe, die sich vom Diamino-arsenobenzol ableiten, sind durch D.R.P. 271271 (Höchst) geschützt.

Arsenophenylglycin.

Durch Reduktion der Phenylglycinarsäure mit Natriumhydrosulfit erhielt *Ehrlich* (Höchst, D.R.P. 206057) das p-Arsenophenylglycin, dessen Dinatriumsalz auch als „Spirarsyl“ oder „418“ bezeichnet wird:



Dieses ist ein lebhaft gelbes, in Wasser leicht mit neutraler Reduktion lösliches Pulver, dessen wässrige Lösung sich rasch unter Sauerstoffaufnahme und Braunfärbung zersetzt.

Das Arsenophenylglycin zeigt starke Wirksamkeit bei Trypanosomen-Krankheiten [*Roehl*²⁾], bei verhältnismäßig geringer Giftigkeit, und wurde von *Ehrlich*²⁾³⁾ einer eingehenden biologischen Untersuchung unterworfen. *Ehrlich* schreibt der Essigsäuregruppe, $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ eine besondere Verwandtschaft zu den Trypanosomen zu. Der Essigsäurerest verankert sich an einer bestimmten Gruppierung der Trypanosomenzelle, die *Ehrlich* als den „Aceticozeptor“ bezeichnet. Auch für die Arsenogruppe haben nach *Ehrlich* die Trypanosomen eine besondere Aufnahmefähigkeit, die sie dem „Arsenozceptor“ verdanken. Allgemein bezeichnet *Ehrlich* diese Gruppierungen, deren Konstitution vollkommen im Dunkel liegt, als „Chemozeptoren“.

Der Essigsäurerest wird von *Ehrlich* als „haptophore“ Gruppe bezeichnet, da sie in erster Linie die Verankerung herbeiführt, die Arsenogruppe als „toxophore“ Gruppe, da sie der Träger der Giftwirkung ist. Diese *Ehrlichsche* Arbeitshypothese hat als Leitfaden für die Synthese chemotherapeutischer Präparate große Bedeutung erlangt, wenn sie auch nicht allen beobachteten Tatsachen Rechnung trägt.

Die Heilwirkung des Arsenophenylglycins ist nach Tierversuchen eine bedeutende und erlaubt, einen Organismus, der mit Trypanosomen geradezu überschwemmt ist, mit einer einzigen Injektion zu heilen, ein Vorgang, den *Ehrlich* als „Therapia sterilisans magna“ bezeichnet (*Roehl*). Beim Menschen waren die Erfolge leider nicht entsprechend günstig.

Eine auffallende Erscheinung, die Arzneifestigkeit der Parasiten, diente *Ehrlich* dazu, seine Theorie weiter auszubauen und zu stützen. Gewisse Trypanosomen zeigten die Eigenschaft, allmählich sich an ein bestimmtes chemisches Präparat zu gewöhnen und schließlich so unempfindlich zu werden, daß auch mit den größten Dosen derselben keine Abtötung zu erzielen war. *Ehrlich* erklärte diese Erscheinung durch eine Verminderung der Avidität, durch eine Einziehung der Rezeptoren, und suchte nun nach neuen „haptophoren“ Gruppen, mit denen es gelingen sollte, die eingezogenen Rezeptoren wie mit einer „Beißzange“ zu fassen. Eine solche Steigerung gelang ihm auch, und die Reihe Atoxyl, Arsacetin, Arsenophenylglycin stellt eine solche Stufenfolge von Arzneimitteln dar, bei der ein Trypanosomenstamm, der gegen ein Arzneimittel fest geworden ist, durch das folgende noch beeinflusst wird. Die arzneifesten Stämme dienten also zur Wertbestimmung einer haptophoren Gruppe, als

„cribrum therapeuticum“. (Näheres über Arzneifestigkeit siehe im Abschnitt: „Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie.“)

Ausscheidung des Arsenophenylglycins und Biologisches: *Breinl* und *Nierenstein*, *Fischer* und *Hoppe*, *Lockemann*, *Onaka*, *Schilling* und *Naumann*.

Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Arsenophenylglycin entsteht ein Diacetylprodukt, dessen Alkalisalzlösungen an der Luft beständiger sein sollen als die des Arsenophenylglycins selbst (*Poulenc* und *Oechslin*, Deutsche Pat.-Anm. E. 20489).

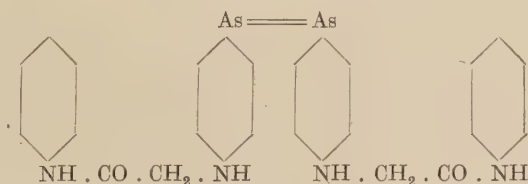
Ein Formaldehydderivat des Arsenophenylglycins wurde von *Poulenc* (Schweiz. Pat. 89468) dargestellt.

Ein am Stickstoff methyliertes Arsenophenylglycin ist von *Poulenc* und *Oechslin* (F.P. 462276) patentiert worden (vgl. *Oechslin* und *Poulenc*, F.P. 473704 und 473705) und von *Oechslin* beschrieben.

Ein höheres Homologes, das p-Arseno-o-tolylglycin, ist im D.R.P. 212205 (Höchst) beschrieben.

Auch ein dicarboxyliertes Arsenophenylglycin ist bekannt (*Morgan*, Hdb. S. 259).

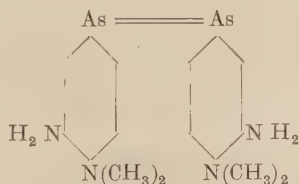
Hierher gehören auch die Reduktionsprodukte der von *Jacobs* und *Heidelberg*, A.P. 1280119–1280127, dargestellten und schon früher erwähnten Verbindungen vom Typus



Das 3,4, 3',4'-Tetramino-arsenobenzol, das von *Bertheim*⁵⁾ durch Reduktion der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure erhalten wurde (siehe auch Höchst, D.R.P. 286432) zeigt zwar eine gewisse Heilwirkung, hat aber keine praktische Bedeutung erlangt.

Über eine sich hiervon ableitende Benzo-diazolverbindung siehe bei *Baxter* und *Fargher*.

Durch Reduktion der 3-Nitro-4-dimethyl-aminophenylarsinsäure erhielt *Karrer*⁴⁾ das 4,4'-Bisdimethylamino-3,3'-diamino-arsenobenzol



das bei Trypanosomiasis unwirksam ist. Die Methylgruppen haben hier einen deutlichen dysterapeutischen Einfluß.

2,4,2',4'-Tetraamino-arsenobenzol wurde von *Karrer*⁸⁾ durch Reduktion der 2,4-Dinitro-phenylarsinsäure dargestellt. In Alkalien unlöslich, zeigt diese Arsenoverbindung die bemerkenswerte Eigenschaft, in Natriumbicarbonat löslich zu sein. Diese — zuerst von *Giems*a (s. unten) beobachtete Erscheinung beruht auf der Bildung einer Carbaminsäure und ist, wie *Karrer*⁸⁾ gefunden hat, allen m-Diaminen gemeinsam.

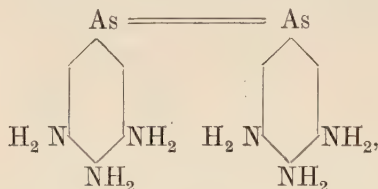
Durch Erhitzen mit Wasser wird das 2,4,2',4'-Tetraaminoarsenobenzol unter Bildung von m-Phenylendiamin gespalten. Viele Arsenoverbindungen werden in analoger Weise zersetzt, wenn sie genügend lange mit Wasser erhitzt werden. Diese Reaktion leistet bei der Konstitutionsbestimmung von Arsenoverbindungen gute Dienste [*Karrer*⁸⁾].

3,5,3',5'-Tetraamino-arsenobenzol: *Karrer*⁸⁾.

Das 4,4-Tetramethyl-diamino-3,3-diamino-arsenobenzol wurde von *Karrer*⁴⁾ dargestellt; es zeigte keine Heilwirkung.

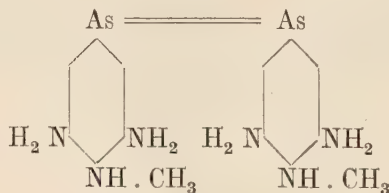
In der Gruppe des Hexamino-arsenobenzols finden sich Präparate von bemerkenswerten chemotherapeutischen Eigenschaften.

Das 3,4,5,3',4',5'-Hexamino-arsenobenzol



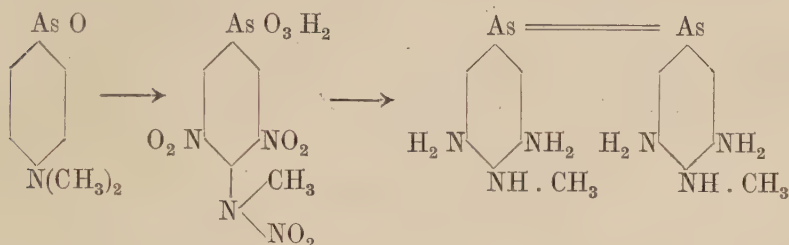
das durch Reduktion der Dinitro-arsanilsäure [*Benda*¹⁰⁾] gewonnen wird, bildet mit Natriumbicarbonat ein rasch zersetzliches Carbinat [*Karrer*⁸⁾]. Es zeigt sowohl bei Spirochätenkrankheiten als auch bei Schweine-rotlauf, wie *Kolle* und *Schlossberger* festgestellt haben, eine gute Wirkung (*Boehringer*, D.R.P. 286854, 286855; Anm. B. 66891, B. 69138).

Das 4,4-Bismethyl-3,4,5,3',4',5'-hexamino-arsenobenzol



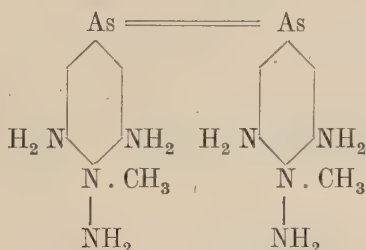
zeichnet sich dadurch aus, daß die Lösung seines Carbinates, Arsalyt genannt, bei Ausschluß von Luft haltbar ist (*Giems*a, *Boehringer*, D.R.P. 269660). An der Luft färbt sich die hellgelbe Lösung rasch dunkelbraun. Durch Zusatz von Sulfit konnte *Giems*a³⁾ diesen Mißstand beheben. Die

Verbindung wird in der Weise gewonnen, daß Dimethyl-anilinarsinoxyd (S. 386) durch kräftige Nitrierung in 3,5-Dinitro-4-methylnitramino-phenylarsinsäure übergeführt wird, deren Reduktion Bismethyl-hexamino-arsenobenzol liefert (*Boehringer*, D.R.P. 285572, 286667).



Arsalyt zeigt bei verhältnismäßig geringer Giftigkeit gute Heilwirkung bei Spirochätenerkrankungen.

Die Reduktion der eben angeführten Nitraminarsinsäure kann mit Zinnchlorür so geleitet werden, daß ein Hydrazinderivat entsteht, das sich ebenfalls durch gute Heilwirkung auszeichnet (*Boehringer*, D.R.P. 285573).



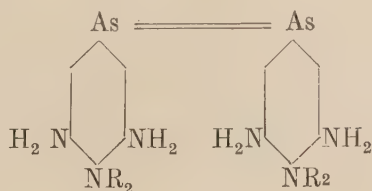
Andere Darstellungsmethoden des Arsalyts: *Boehringer*, D.R.P. 269660, 286667, 286668; *Höchst*, D.R.P. 286432, 293842, 294731.

Äthylarsalyt soll weniger organotrop sein.

Halogenarsalyt: *Boehringer*, D.R.P. 286669, 291317; *Höchst*, A.P. 1180627.

Glycinderivat: *Boehringer*, Anm. B. 68941.

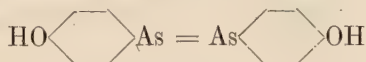
4,4'-Tetraalkyl-3,4,5,3',4',5'-hexamino-arsenobenzol



(Höchst, D.R.P. 294276) und das Dipiperidotetraminoarsenobenzol zeigen teilweise noch günstigere therapeutische Eigenschaften als Arsalyt. In diesen Fällen hat die Methylgruppe ausnahmsweise keine dys-therapeutische Wirkung [Karrer¹⁴].

Oxyarsenobenzole.

Das p-Arseno-phenol oder 4,4'-Dioxy-arsenobenzol



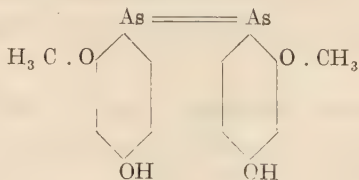
wird durch Reduktion der p-Oxy-phenylarsinsäure mit Natriumhydrosulfit oder aus p-Oxyphenylarsinoxyd gewonnen (Höchst, D.R.P. 206456, 213594, 235430).

Das p-Arsenophenol ist wegen seiner Giftigkeit und leichten Oxydierbarkeit für praktische Zwecke untauglich. Es ist von — theoretischer — Bedeutung, weil es im Gegensatz zu p-Diaminoarsenobenzol nicht nur bei Trypanosomen, sondern auch bei Spirochätenerkrankungen Heilwirkung zeigt. Im Salvarsan ist diese Wirkung der p-ständigen Hydroxylgruppen durch Aminogruppen gesteigert.

Durch den Eintritt von Halogen in das Arsenophenol wird der saure Charakter der Hydroxylgruppen derart verstärkt, daß die Alkalisalze neutral reagieren (Höchst, D.R.P. 235430).

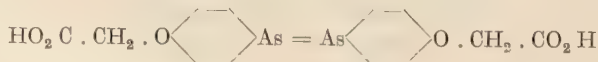
Das 3,5, 3', 5'-Tetrajodarsenophenol zeigt die bemerkenswerte Eigenschaft, auf Trypanosomen schwächer, auf Spirochäten dagegen stärker zu wirken als Arsenophenol (Ehrlich und Hata).

4,4'-Dioxy-2,2'-dimethoxy-arsenobenzol:

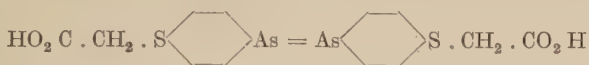


Bauer¹).

p-Arseno-phenoxyessigsäure:



und p-Arsenophenyl-thioglykolsäure:



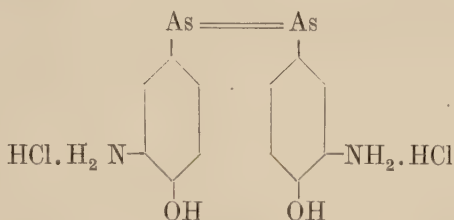
Höchst, D.R.P. 216270.

Weitere, am Hydroxyl substituierte Derivate sind beschrieben von *Michaelis*⁵⁾ und im D.R.P. 216270 (Höchst); Arsenokresol im D.R.P. 206456 (Höchst).

Amino-oxy-arsenobenzole.

Salvarsan.

Das Dichlorhydrat des 4,4'-Dioxy-3,3'-diamino-arsenobenzols

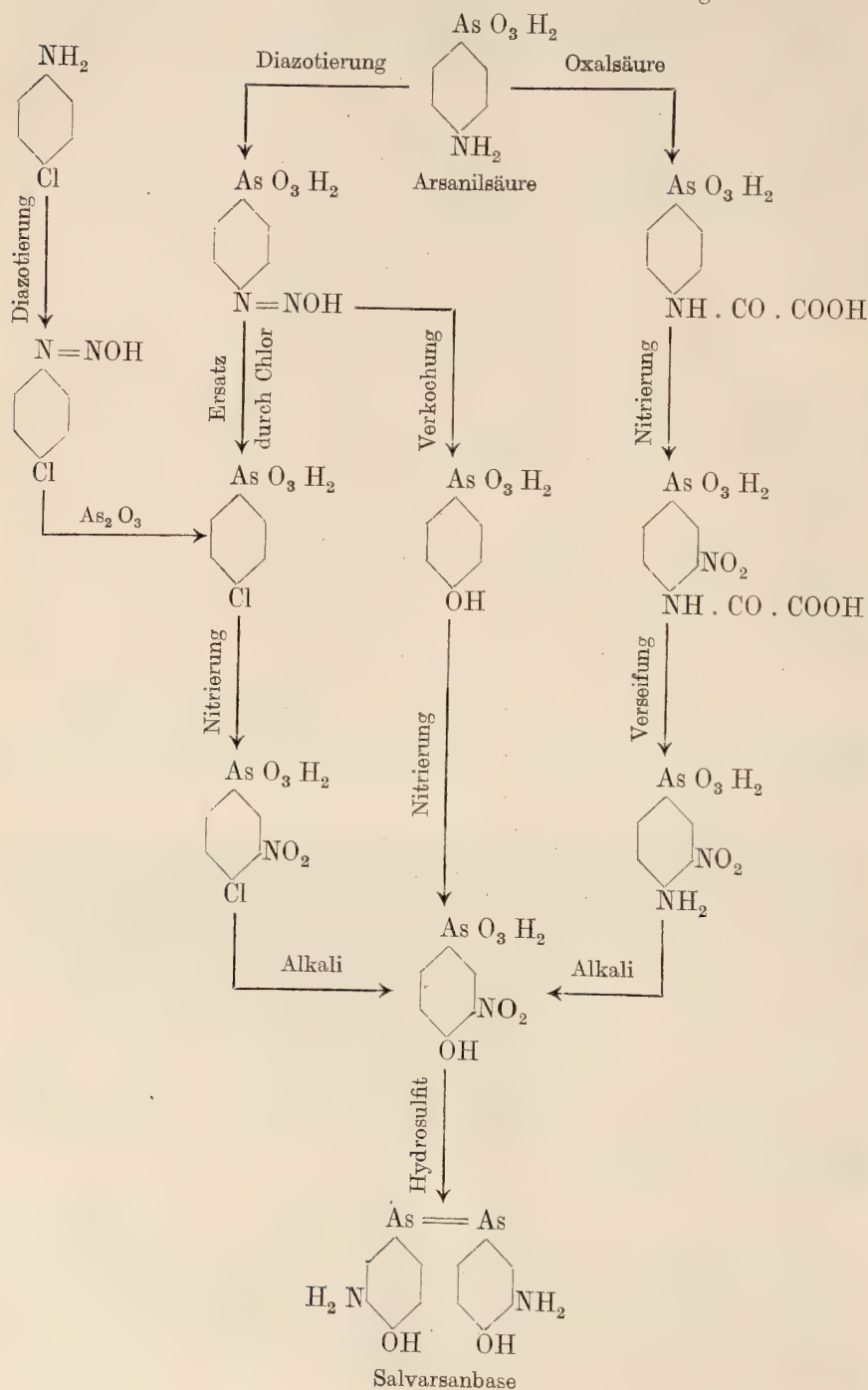


(Salvarsan, *Ehrlich-Hata*, Arsenpräparat Nr. „606“⁶⁾) ist ein Derivat des o-Aminophenols. Es wurde von *Ehrlich* und *Bertheim*⁷⁾ durch Reduktion der von *Benda* zuerst dargestellten 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure (siehe diese) mit Natriumhydrosulfit gewonnen.

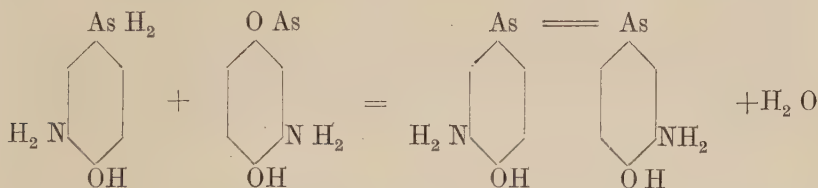
Man löst die Arsinsäure in Wasser und etwa 2 Molekülen Natronlauge auf und rührt bei 55 bis 60° mit einem starken Überschuß von Natriumhydrosulfit, bis der gelbe Niederschlag der Salvarsanbase sich nicht mehr vermehrt. Nach dem Absaugen und Auswaschen wird die Base in Methylalkohol suspendiert und mit der theoretischen Menge methylalkoholischer Salzsäure in Lösung gebracht. Die filtrierte Lösung des Chlorhydrats wird in ein mehrfaches Volum stark gekühlten Äthers eingerührt, wobei sich Salvarsan als ein fahlgelbes Pulver abscheidet. Alle diese Operationen sollen unter möglichstem Luftabschluß vorgenommen werden. Das im Vakuum getrocknete Salvarsan wird in hoch evakuierte oder mit einem indifferenten Gas gefüllte Röhren eingeschmolzen (s. u.) [*Ehrlich* und *Bertheim*⁷⁾, Höchst, D.R.P. 224953].

Statt des Hydrosulfits können auch Zinnchlorür und Salzsäure oder unterphosphorige Säure (Höchst, D.R.P. 271894, 286432) zur Reduktion verwendet werden oder es kann die Nitrophenylarsinsäure stufenweise über die Aminophenylarsinsäure in das Aminophenylarsinoxid und dieses dann weiter in Salvarsan übergeführt werden (Höchst, D.R.P. 244790).

Gang der Salvarsandarstellung.



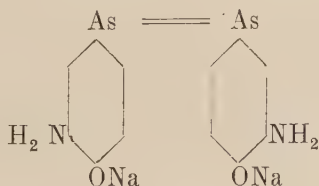
Auch durch Kondensation von 3-Amino-4-oxy-phenylarsin mit 3-Amino-4-oxy-phenylarsinoxyd ist die Salvarsanbase (*R. Kahn*, Höchst, D.R.P. 251571, 254187) erhalten worden.



Andere Verfahren: Höchst, D.R.P. 216270, 235430, 244789, 269886, 269887, 271894, *Knoll*, Deutsche Pat.-Anm. K. 51264, *Poulenc* und *Oechslin*, Deutsche Pat.-Anm. S. 40382, *Bart*⁸⁾.

Salvarsan ist ein gelbes*) Pulver, das bis jetzt nicht in kristallisierter Form erhalten wurde. Es löst sich leicht in Wasser, Methylalkohol, Äthylenglykol, Glycerin, schwer in Äthylalkohol, sehr wenig in Eisessig, Aceton, Äther und konzentrierter Salzsäure.

Übergießt man Salvarsan mit Wasser, so klumpt es leicht zu einer gallertigen Masse zusammen, die sich nur schwer wieder zerteilen läßt. Für Laboratoriumszwecke ist es bequem, das Salvarsan mit etwas Methylalkohol anzufeuchten, worauf es leicht mit Wasser in Lösung geht. Da das Dioxydiaminoarsenobenzol nur eine schwache Base ist, sind seine Salze in wässriger Lösung hydrolytisch gespalten. Infolgedessen reagiert die wässrige Lösung des Salvarsans sauer auf Lackmus. Fügt man zu der wässrigen Lösung Natronlauge, so wird zunächst 1 Molekül Salzsäure gebunden, während sich das Monochlorhydrat der Salvarsanbase in Lösung befindet. Diese Lösung wird als „monacid“ bezeichnet. Bei weiterem Zusatz von Alkali wird auch das zweite Molekül Salzsäure gebunden, und die schwerlösliche Salvarsanbase scheidet sich in Form gelber Flocken ab, während die Flüssigkeit neutral reagiert. Fügt man noch mehr Natronlauge zu, so geht der Niederschlag wieder in Lösung, und zwar als Dinatriumphenolat, indem der Wasserstoff der phenolischen Hydroxylgruppen durch Natrium ersetzt wird. Die Lösung enthält jetzt Salvarsannatrium und reagiert alkalisch.



Das Dioxydiaminoarsenobenzol besitzt somit, als Aminophenol, zugleich saure und basische Eigenschaften, beide jedoch nur schwach aus-

*) Vgl. hiezu *Chabanier*.

geprägt. Schon die Kohlensäure der Luft vermag das Phenolat zu zersetzen. Deshalb trübt sich eine Salvarsannatriumlösung beim Stehen an der Luft, wobei sich das in Soda schwerlösliche Dioxydiaminoarsenobenzol ausscheidet.

Charakteristisch für das Dioxydiaminoarsenobenzol ist das in Wasser sehr schwer lösliche Sulfat. Selbst sehr verdünnte Lösungen des Chlorhydrats geben in verdünnter Schwefelsäure oder mit Sulfaten einen gelblich-weißen Niederschlag des Sulfats. Die Aminogruppe zeigt die bekannten Reaktionen. Besonders hervorgehoben sei hier die Kondensation mit Dimethylamino-benzaldehyd, die in salzsaurer Lösung zu einem orange-gefärbten, sehr schwer löslichen Kondensationsprodukt führt. (Verwendung zur kolorimetrischen Bestimmung von Salvarsan: *Weyl.*) Durch Zusatz von Sublimat zur Aldehydlösung kann die Reaktion verschärft werden und eignet sich in dieser Form zum Nachweis des Salvarsans in Körpergeweben [*Bertheim*⁹⁾].

Natriumnitrit und Salzsäure führen das Dioxydiaminoarsenobenzol in die schwachkuppelnde Diazoverbindung über, die nach *Benda*⁷⁾ nur mit starken Azokomponenten, wie β -Naphthol, Resorcin, 2,7-Dioxy-naphthalin usw., kuppelt und intensiv gefärbte Farbstoffe liefert. Die Farbstoffbildung mit Resorcin wurde von *Abelin* zum Nachweis des Salvarsans im Harn benutzt.

Mit gelinden Oxydationsmitteln, beispielsweise Sublimat, geht Salvarsan in 3-Amino-4-oxyphenylarsinoxid über (s. S. 386), bei energischer Oxydation, z. B. mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung, entsteht die 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure. Dasselbe Produkt erhält man mit Jod in salzsaurer Lösung. *Gaebel*³⁾ hat diese Reaktion zur titrimetrischen Bestimmung des Salvarsans benutzt. Die gefundenen Werte fallen jedoch etwas zu niedrig aus, wie dies schon von *Ehrlich* und *Bertheim*⁶⁾ beim Diaminoarsenobenzol festgestellt wurde.

Aber auch schon durch den Sauerstoff der Luft wird Salvarsan selbst in festem Zustande zu Arsinoxid oxydiert. Um dies zu verhindern, sind technische Maßnahmen notwendig, die weiter unten beschrieben werden.

Besonders in Lösung, und zwar rascher in alkalischer als in saurer, wirkt der Sauerstoff ein. Das so entstehende Arsinoxid läßt sich titrimetrisch bestimmen [*Ehrlich* und *Bertheim*⁷⁾]. Selbst luftfrei aufbewahrte Salvarsanlösungen erleiden allmählich unter Rotfärbung und schließlicher Abscheidung eines braunen Niederschlages eine tiefgehende Zersetzung.

Über Zunahme der Toxizität beim Schütteln von sauren und alkalischen Salvarsanlösungen mit Luft sowie beim Aufbewahren in Lösung haben amerikanische Forscher eingehende Untersuchungen angestellt (*Roth, Schamberg, Kolmer* und *Raiziss, Voegtlin* und *Smith, Masucci*).

Die Angaben des E.P. 152298 des *Lowy-Laboratory*, daß bei vollständig gasfreiem Einschmelzen von alkalisierten Salvarsanlösungen haltbare Lösungen zu erzielen sind, sind mit Vorsicht aufzunehmen.

Salvarsanlösungen, die für therapeutische Zwecke verwendet werden, dürfen nicht unter Zusatz von Methylalkohol hergestellt werden. Man bringt vielmehr das Salvarsan in Lösung, indem man es auf frisch redestilliertes Wasser aufstreut und in einem sterilen, verschlossenen Gefäß umschüttelt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Die Lösung des Dichlorhydrates, die wegen ihrer sauren Reaktion zu Injektionen ungeeignet ist, wird alkalisiert, indem man die nötige Menge Natronlauge in einem Zuge zufügt und kräftig umschüttelt. Die sich abscheidende Salvarsanbase geht sofort wieder in Lösung.

0.5 g Salvarsan benötigen 0.95 cm³ einer 15%igen Natronlauge zur Überführung in das Phenolat. Auf die Reinheit des Lösungswassers ist besonderer Wert zu legen, da durch Bakterien und Chemikalien unangenehme Nebenwirkungen entstehen können („Wasserfehler“) [*Wechselmann, Ehrlich⁴, Gonder, Yakimoff, Bongrand*].

Die Salvarsanlösung darf nicht längere Zeit stehen oder gar sterilisiert werden. Sie wird mit steriler 0.5%iger Kochsalzlösung zum gewünschten Volumen aufgefüllt und baldigst verwendet.

Bei der technischen Darstellung, Abfüllung und Versendung des Salvarsans sind Vorsichtsmaßregeln zu beobachten, deren Feststellung in all ihren Einzelheiten jahrelange Arbeiten der Höchster Farbwerke erfordert hat. Auf die Reinheit der zur Verwendung kommenden Materialien muß besonderer Wert gelegt werden. Das zur Reduktion benötigte Hydrosulfit, sowie das zur Herstellung des Neosalvarsans (s. u.) gebrauchte Formaldehydsulfoxylat müssen nach besonderen Verfahren dargestellt werden. Ebenso ist auf absolute Reinheit der anderen Chemikalien, wie Lösungs- und Fällungsmittel, Alkalien und Säuren, peinlich zu achten. Das Trocknen, Abwiegen und Abfüllen geschieht in eigens dazu konstruierten Apparaten, die in vollkommenster Weise eine Berührung mit der Atmosphäre ausschließen.

Die fertig abgeschmolzenen Ampullen werden auf ihre Unversehrtheit geprüft, indem man sie in einem geeigneten Behälter unter Wasser bringt und diesen evakuiert. Stellt man nach einiger Zeit atmosphärischen Druck her, so dringt Wasser in die beschädigten Ampullen. Trotz aller Sorgfalt kann natürlich auch noch nachträglich beim Verpacken oder beim Transport eine Beschädigung der Ampullen, etwa durch ein Abbrechen der fein ausgezogenen Spitzen, vorkommen. Der Inhalt derartig verletzter Ampullen zeigt bisweilen nicht mehr die normale Farbe (beim Neosalvarsan und Salvarsannatrium, vgl. S. 407, 410) oder nicht mehr die den einwandfreien Präparaten zukommende leichte und vollkommene Löslichkeit (Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Salvarsannatrium). Derartig veränderte Präparate dürfen nicht verwendet werden. Der Zersetzungsprozeß, der allmählich fortschreitet, läßt sich im Anfangsstadium chemisch kaum erkennen. Auf biologischem Wege ist jedoch erhöhte Toxizität nachweisbar [*Ehrlich und Bertheim⁷*].

Das Salvarsan ist seit Dezember 1910 im Handel. Name und Marke sind den Farbwerken vorm. *Meister Lucius und Brünig* in Höchst a. M. geschützt, die das Präparat in folgenden Originaldosierungen liefern:

Dosierung	I	II	III	IV	V	VI	X	XX	XXX
	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	1	2 3g

Die Dosierungen X, XX und XXX sind nur für Veterinärzwecke bestimmt.

Analyse des Salvarsans: *Bévengut* (F.P. 540391), *Ehrlich* und *Berthelm*), *Bohrsch* und *Kürschner*, *Bressanin*, *Erwins*, *Gaebel*, *Ganassini*, *Kircher* und *v. Ruppert*, *Lehmann*, *Lockemann*, *Myers* und *Dumez*, *Macallum*, *Little*, *Cohen* und *Morgan*, *Morgan*, *Pringsheim*, *Raiziss* und *Proskouriakoff*, *Raiziss* und *Falkov*, *Robertson*, *Rogers*, *Roth*, *Rupp*, *Utz*.

Ausscheidung und Verteilung des Salvarsans: *Abelin*, *Autenrieth* und *Taege*, *Beeson* und *Albrecht*, *Bergmann*, *Boecker*, *Bongrand*, *Bornstein*, *Bulmer*, *Bruhns* und *Dittrich*, *Burnashev*, *Caffarena*, *Citron*, *Duret*, *Engleson*, *Engwer*, *Escalon*, *Fischer* und *Hoppe*. *Fischer* und *Zernick*, *Fraenkel* und *Ulrich*, *Frenkel-Heyden* und *Navassart*, *Freymuth*, *Gadamer*, *Gaebel*, *Greven*, *Gruber*, *Heuser*, *Heiduschka* und *Biechy*, *Hooper*, *Kolls* und *Wright*, *Jeanselman* und *Bongrand*, *Jeanselman*, *Verne*, *Bertrand* und *Bloch*, *Jesioneck*, *Kayser*, *Kötter*, *Kohn-Abrest*, *Sicard* und *Paraf*, *Kosian*, *Kyrle*, *Lévy-Bing* und *Ferond*, *Lewitt*, *Lockemann*, *Löhlein*, *Luithlen*, *Mathieu*, *Merkuriew*, *G. Müller*, *Myers*, *Myers* und *Dumez*, *Morel*, *Mouriquand* und *Policard*, *Obregia* und *Carniol*, *Richter*, *Riebes*, *Salmon* und *Browne*, *Saccone*, *Sieburg*, *Scheffler*, *Schreus* und *Holländer*, *Stern*, *Stühmer*. *Strogaja*, *Ullmann*, *Stümpke* und *Siegfried*, *Underhill* und *Davis*, *Usuelli*, *Utz*, *Valenti*, *Vial*, *Webster*, *Wechselmann*, *Lockemann* und *Ulrich*, *Weichbrodt*, *Wilcox* und *Webster*, *Weiss* und *Raiziss*, *Weyl*.

Nachweis des Salvarsans.

Löst man 0.08 g Salvarsan in 1 cm³ Methylalkohol, setzt dann 1 cm³ Wasser und 5 cm³ 0.1 n-Silbernitratlösung zu, so entsteht eine tiefrote, klare Flüssigkeit, in der auf Zusatz von 5 cm³ 25%iger Salpetersäure ein bräunlichgelber Niederschlag hervorgerufen wird. Diese Mischung wird im Dampfbad so lange erwärmt, bis der Niederschlag rein weiß und die Flüssigkeit gelb geworden ist. Nach dem Absetzen des käsigen, in Ammoniak löslichen Niederschlages von Chlorsilber wird die darüberstehende Flüssigkeit abgegossen, mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure von dem überschüssigen Silbernitrat befreit und filtriert. Das mit Ammoniak im Überschuß versetzte Filtrat gibt mit gleichen Raumteilen Magnesiamischung einen weißen kristallinen Niederschlag von Ammonium-Magnesiumarseniat. Dieser Niederschlag, abfiltriert, ausgewaschen und in konzentrierter Salzsäure gelöst, gibt mit salzsaurer Zinnchlorürlösung eine braune, durch Arsen hervorgerufene Färbung (*Bettendorfs* Reaktion).

Zum Nachweis der Aminogruppe löst man 0.1 g Salvarsan in 5 cm³ Wasser und diazotiert durch Zusatz von 1 cm³ n-Salzsäure und 3 Tropfen Natriumnitritlösung 1:10. Die gelbe Färbung dieser Flüssigkeit schlägt auf Zusatz von alkalischer Resorcinlösung in eine intensiv rote um.

Bestimmung des Arsengehaltes des Salvarsans.

Die folgende Methode zur Bestimmung des Arsens im Salvarsan und seinen Abkömmlingen wird in den Farbwerken vorm. *Meister Lucius & Brünig* in Höchst am Main benutzt (*Kircher* und *v. Ruppert*):

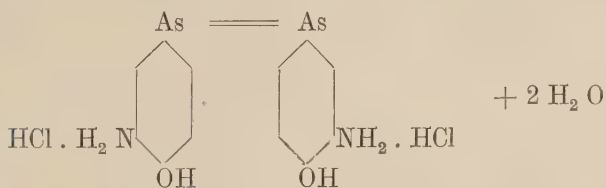
0.2 bis 0.3 g Salvarsan werden in einen etwa 500 cm³ fassenden *Kjeldahl*-Kolben gebracht, dem eingeschliflen ein spitzwinklig abwärtsgebogenes Kugelrohr und eine mit etwas Wasser beschickte Kugelvorgabe (z. B. *Volhardsche* Vorgabe) angeschlossen sind. Die Einwage wird im *Kjeldahl*-Kolben mit 20 cm³ konzentrierter Schwefelsäure und 15 g gepulvertem Kaliumsulfat erhitzt. Nachdem die Flüssigkeit farblos geworden ist, was etwa zwei bis drei Stunden erfordert, läßt man erkalten, spült Kugelrohr und Vorgabe mit Wasser aus und in den Kolben zurück, bis dieser etwa zur Hälfte gefüllt ist. Dann erhitzt man fünf Minuten lang zum Sieden, um vorhandenes Schwefeldioxyd möglichst vollständig zu vertreiben.

Unter Abkühlen fügt man darauf 48 cm³ 30%ige Natronlauge und der noch stark sauren Flüssigkeit weiter etwas Stärkelösung und verdünnte Jodlösung tropfenweise bis zur Blaufärbung zu, um die letzten Reste Schwefeldioxyd wegzunehmen. Die Mischung wird mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung wieder gerade entfärbt und in ein geräumiges Gefäß umgegossen. Den Rundkolben spült man noch einige Male mit wenig Wasser nach und titriert die vereinigten Flüssigkeiten nach dem Übersättigen mit gepulvertem Natriumcarbonat mit 0.1 n -Jodlösung bis zur Blaufärbung.

1 cm³ 0.1 n-Jodlösung entspricht 0.00375 g Arsen. Zweckmäßig führt man nebenbei einen sogenannten blinden Versuch, d. h. ohne Salvarsan, aus, um das Bindungsvermögen der zur Bestimmung benötigten Flüssigkeiten und festen Substanzen für 0.1 n-Jodlösung festzustellen, und bringt die hierfür gebrauchten Zehntelkubikzentimeter der 0.1 n-Jodlösung bei der Berechnung in Abzug.

Biologische Prüfung: Die einzelnen Operationsnummern werden in der biologischen Abteilung des *Georg Speyer*-Hauses im Tierversuch auf ihre Verträglichkeit geprüft, bevor sie für den Handel freigegeben werden. Die erträgliche Dosis für 20 g Maus beträgt intravenös etwa $\frac{1}{275}$ g.

Das Handelsprodukt entspricht der Zusammensetzung



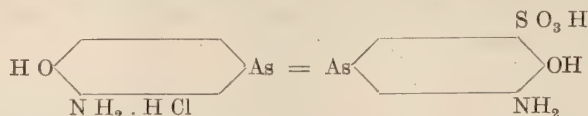
und enthält etwa 32% Arsen.

Amerikanische Prüfungsmethoden: *Corbitt*, sowie im Abschnitt: „Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie“.

Nach *Kober*³⁾ enthält Salvarsan nicht Kristallwasser, sondern Methylalkohol. Er erhielt ein methylalkoholfreies Präparat durch Fällen der wässerigen Lösung des Salvarsans mit Salzsäure.

Nach *Fargher* und *Pyman* hingegen enthält Salvarsan, das aus methylalkoholischer Lösung mit Äther gefällt wird, nur sehr wenig Methylalkohol. Schwefel kann bis zu 3% im Handelspräparat enthalten sein.

King hat festgestellt, daß der Schwefelgehalt hauptsächlich auf die Beimengung einer ungiftigen Sulfosäure zurückzuführen ist, der folgende Konstitution zukommt:



Daneben ist Salvarsansulfat in wechselnden Mengen vorhanden (vgl. *Strzyzowski*). Literatur über Zusammensetzung und Darstellung des Salvarsans: *Christiansen*, *Lami*, *Myers*.

Nach *Christiansen*³⁾ entsteht die von *King* isolierte Sulfosäure durch Reduktion der Nitrooxyphenylarsinsäure unter ungünstigen Bedingungen. Der Gehalt an Schwefel kann durch Darstellung des Salvarsans aus Aminooxyphenylarsinsäure herabgesetzt werden (vgl. auch *Fargher* und *Pyman*). Ein direkter Zusammenhang zwischen Schwefelgehalt und Giftigkeit des Salvarsans besteht nicht.

Wie *Christiansen*¹⁾ fand, läßt sich durch Reduktion der Aminophenolarsinsäure mit unterphosphoriger Säure und Fällung des Dioxydiaminoarsenobenzols mittels überschüssiger, konzentrierter Salzsäure ein Salvarsan von niedriger Toxizität erhalten, das aber in Wasser schwierig löslich ist. Ein leicht in Wasser lösliches Salvarsan soll nach *Christiansen* erhalten werden, wenn man die Aminophenolarsinsäure zunächst zum Arsinoxid und dann erst zum Salvarsan reduziert.

Die schwankende Giftigkeit der Präparate soll, wie *Christiansen*³⁾ annimmt, auf der Beimengung von Nebenprodukten beruhen, die bei der Reduktion der Nitro zur Aminogruppe entstehen.

R. Hunt diskutiert die Ursachen der wechselnden Giftigkeit der verschiedenen Salvarsanmuster. Weder die Beimengung von Arsinoxid noch vorhandene Schwefelverbindungen können als alleinige Ursache in Frage kommen. Hingegen ist aus der wichtigen Beobachtung, daß erwärmte, alkalisierte Salvarsanlösungen, auch nach folgender Abkühlung, ungiftiger sind als nicht erwärmte, zu folgern, daß entweder die Änderung des physikalischen Zustandes der Lösung oder vielleicht die Anwesenheit einer thermolabilen Substanz die Giftigkeit beeinflußt (vgl. auch *de Myttenaere*).

Eine Salbe aus 40% Salvarsan, Jodipin und Adeps lanae anhydr. wurde unter dem Namen „J o h a“ für intramuskuläre Injektionen empfohlen (*Schindler*, D.R.P. 260527).

Nach einem Patent von *Mouneyrat* (E.P. 112984) sollen sich haltbare Lösungen von Salvarsan, Neosalvarsan und Galyl durch Zusatz von Zuckern herstellen lassen.

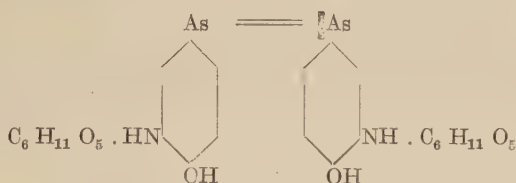
Fleig, *Duhot*, *Pranter* und *Steyskal* haben darauf hingewiesen, daß durch Auflösen des Salvarsans bzw. des Neosalvarsans in einer konzentrierten Glucoselösung (2 Teile Glucose auf 1 Teil Wasser) die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Arsenikalien erhöht wird.

Pomaret hat eine neutral lösliche Verbindung von Salvarsanbase mit Glucose hergestellt, die er als Präparat 132 oder „E p a r s é n o“ bezeichnet und zur intramuskulären Injektion empfiehlt. Das Präparat soll in Lösung stabil sein und infolge der Blockierung der Phenolgruppen ohne Nebenerscheinungen vertragen werden (*Pomaret*, *Jeanselme* und *Pomaret*, *Lévy-Bing* und *Féron*).

Minet verwendet ein „Dissolvarsan“ genanntes Gemisch von Neosalvarsan, Glucose und Phenol subcutan.

Eine Verbindung von Salvarsanbase mit Glucose und anderen Zuckern wird nach dem E.P. 177283 (*Boots Pure Drug Company*) durch Einwirkung von Glucose auf Salvarsan in alkalischer Lösung und nachfolgende Neutralisation gewonnen.

Ein Diglucosid des Salvarsans, das neutral löslich ist, mit viel Wasser hydrolytisch unter Abscheidung der Salvarsanbase gespalten, von Glucoselösung unverändert aufgenommen wird, beschreiben *Aubry* und *Dormoy* (vgl. auch *Luquet*, *Lévy-Bing* und *Féron*, *Anderson*). Dem Präparat, Glucarsenan genannt, wird folgende Formel zugeschrieben:



Kolloidchemische Untersuchungen über die Lösungen des Salvarsans und verwandter Verbindungen hat *Bauer* ausgeführt. Die Ergebnisse der ultramikroskopischen Beobachtung, der Ultrafiltration, sowie der Diffusion in Gelatine lassen sich dahin zusammenfassen, daß Salvarsan und seine Verwandten in Lösung halbkolloid sind [vgl. *Klemensiewicz*, *Danysz*⁵⁾, *Raiziss* und *Gavron*, *Weyl*, *Freundlich*, *Stern* und *Zocher*, *Sherndel*; vgl. auch *Oliver* und Mitarbeiter].

Die Ablagerung des Salvarsans erfolgt hauptsächlich in der Leber, dem Entgiftungsorgan erster Ordnung (vgl. *Morel*, *Mouriquand* und *Policard*, *Ullmann*, *Schilling* und *Naumann*, *Stümpke* und *Siegfried*).

Bei stillenden Frauen soll Salvarsan in die Milch übergehen (*Bornstein*, *Jesionek*).

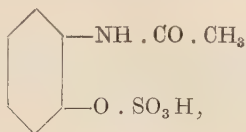
Salvarsan und Serum: *Yasaki*, *Oliver* und *Yamada*.

Nach *Abelin* läßt sich Salvarsan mittels der Diazoreaktion und Kuppelung mit Resorcin bereits fünf bis zehn Minuten nach intravenöser Injektion im Harn nachweisen. Diese Reaktion tritt noch fünf bis sechs Stunden, in einzelnen Fällen acht bis elf Stunden nachher auf. Das Eintreten dieser Farbreaktion (Rot mit Resorcin) ist jedoch nur ein Beweis für die Anwesenheit einer o-Aminophenolgruppierung (vgl. *Sieburg*).

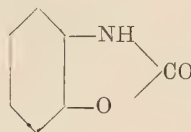
Über das Schicksal des Salvarsans im Organismus, seine Verteilung und Ausscheidung finden sich nähere Angaben in dem Abschnitt: „Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie“.

Den Chemiker interessiert besonders die Untersuchung von *Sieburg*. Dieser Forscher fand, daß mit dem Urin kein unverändertes Salvarsan ausgeschieden wird. Vielmehr tritt eine Sprengung der As=As-Gruppierung unter oxydativer Bildung von ungiftigeren und leichter ausscheidbaren Arsinsäuren ein.

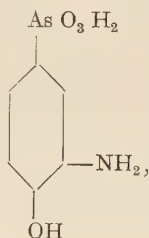
Ein Viertel des mit dem Harn ausgeschiedenen Arsens findet sich in anorganischer, ionisierter Form, und zwar sowohl drei- wie fünfwertig, vor. Wahrscheinlich wird das Arsen in anorganischer Form im Organismus zurückbehalten, und zwar bildet die Leber die Hautablagerungsstätte. *Sieburg* konnte folgende Verbindungen aus dem Harn isolieren: p-Aminophenol, o-Acetaminophenolschwefelsäure



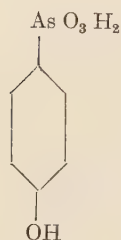
Carbonyl-o-aminophenol (Oxycarbanil)



3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure



p-Oxyphenylarsinsäure



Salvarsannatrium.

Das Natriumsalz des Salvarsans läßt sich in fester Form erhalten, indem man seine wässrige Lösung, die in vorher beschriebener Weise dargestellt wird, in Gegenwart von Stabilisatoren, als welche Natriumhydro-sulfit, Natriumformaldehyd-sulfoxylat, Mannit oder andere mehrwertige Alkohole in Betracht kommen, durch Eingießen in Alkohol fällt (Höchst, D.R.P. 264266, 292149). Es scheidet sich ein intensiv gelbgefärbtes Pulver ab, das sich in Wasser leicht mit alkalischer Reaktion löst und in Ampullen, luftfrei eingeschmolzen, haltbar ist. Es wird von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht. Der Arsengehalt beträgt 20%.

Suzuki (A.P. 1440848/50) stellt Natriumsalvarsan durch Umsetzen von Natrium-methylat oder -äthylat mit Salvarsan in Alkohol dar.

Salvarsannatrium hat vor dem Salvarsan den Vorzug, mit Wasser direkt eine injektionsfertige Lösung zu liefern. Diese Lösungen sind, ebenso wie die alkalischen Salvarsanlösungen, luftempfindlich. Der Inhalt beschädigter Ampullen klebt zusammen und zeigt nicht mehr die vollkommene Löslichkeit. Was die Dosierung anbelangt, so entspricht 1·5 g Salvarsannatrium 1 g Salvarsan.

Dosierung:		I	II	III	IV	V	VI	X	XX	XXX	
	0·045	0·075	0·15	0·3	0·45	0·6	0·75	0·9	1·5	3·0	4·5

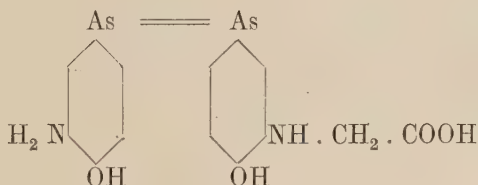
Nach *Schamberg*, *Kolmer* und *Raiziss*²⁾ steht die therapeutische Wirkung des Salvarsannatriums hinter der des Altsalvarsans und Neosalvarsans zurück. Die Ansichten der Kliniker hierüber sind geteilt.

Acylierte Salvarsane, einschließlich Neosalvarsan.

Die wässrigen Lösungen des Salvarsannatriums reagieren infolge der nur schwach sauren Eigenschaften des Dioxydiaminoarsenobenzols alkalisch. Durch Einführung saurer Gruppen in das Molekül suchte man dessen saure Natur so zu verstärken, daß die Bildung neutral reagierender Alkalisalze ermöglicht wurde.

Schon die einfache Acetylierung der Aminogruppen des Salvarsans genügt, um das Produkt in Soda löslich zu machen (Höchst, Deutsche Anm. F. 33613, *Raiziss* und *Gavron*).

Durch Einwirkung von Mono-chloressigsäure auf Dioxydiaminoarsenobenzol kann man nach D.R.P. 250745 (Höchst) seine G l y c i n d e r i v a t e darstellen.



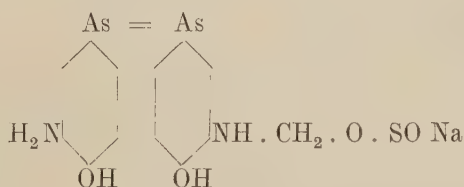
Ein entsprechendes Acylderivat mit α -Brompropionsäure ist im gleichen Patent beschrieben.

Die Natriumsalze dieser Verbindungen reagieren in wässriger Lösung neutral.

Als Sulfarsphenamine beschreiben Voegtlin und Johnson ein Salvarsan, dessen beide Aminogruppen durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Formaldehyd und Natriumbisulfit durch methylenschwefligsaures Natrium substituiert sind (siehe auch Voegtlin, Johnson und Dyer).

Von ähnlicher Zusammensetzung ist das französische Präparat „Sulfarsenol“ (Lévy-Bing, Lehnhoff-Wyld und Gerbay, Lehnhoff-Wyld, Galonnier).

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verfahren des D.R.P. 245756 (Höchst), A.P. 1024993 (Korndoerfer) geworden, das in der Vereinigung von Salvarsan mit formaldehyd-sulfoxylsaurem Natrium (Hyraldit, Rongalit) besteht. Läßt man auf die wässrige oder methylalkoholische Lösung des Salvarsans Hyraldit einwirken, so entsteht ein Niederschlag eines Kondensationsproduktes, das sich in Soda leicht auflöst. Durch Fällen mit Alkohol oder Äther wird dieses lösliche Salz in fester Form erhalten. Es besitzt wahrscheinlich die Konstitution eines dioxo-diamino-arsenobenzol-mono-methylensulfoxylsauren Natriums,



und wird unter dem Namen „Neosalvarsan“ in den Handel gebracht. Die Darstellung kann auch in alkoholischer Lösung vor sich gehen (Höchst, D.R.P. 260235).

Direkte Gewinnung aus Nitrophenolarsinsäure nach einem Vorschlag von Benda: Höchst, D.R.P. 263460.

Darstellung aus Arsinoxyden: Höchst, D.R.P. 264014.

Darstellung aus Dinitrodioxyarsenobenzol: Höchst, D.R.P. 271893.

Beschreibung der Darstellung: Heyl und Miller.

Neosalvarsan, auch als Ehrlichsches Präparat Nr. 914 bezeichnet, löst sich leicht mit neutraler Reaktion in Wasser und gibt sofort eine zur Injektion geeignete Lösung. Es stellt ein blaßgelbes Pulver dar, das 19 bis 20% Arsen enthält. Das Handelspräparat enthält überschüssigen Hyraldit, etwas Chlornatrium und Soda beigemischt, so daß der Arsengehalt geringer ist als die Theorie (32·18%) erfordert. Neosalvarsan enthält etwa um ein Drittel weniger Arsen als Salvarsan. In der Praxis wird an Stelle von 1 g Salvarsan 1·5 g Neosalvarsan angewendet. Die erträgliche Dosis pro 20 g Maus beträgt intravenös $\frac{1}{135}$ g.

Der bequemen Art der Herstellung seiner Lösung und der vollständig neutralen Reaktion verdankt es seine bevorzugte Verwendung. Nach Kolmer und Yagle wirkt es nicht hämolytisch.

Zur Lösung ist reines, frisch destilliertes Wasser zu verwenden. Die Lösungen des Neosalvarsans oxydieren sich noch rascher als die des Salvarsans unter Auftreten einer roten bis braunen Verfärbung.

Eine rötliche Verfärbung des festen Ampulleninhaltes weist auf eine Beschädigung der Ampullen hin; ein verfärbtes Präparat darf nicht verwendet werden.

Die Dosierungen des Neosalvarsans haben die folgenden Bezeichnungen erhalten:

Dosierung:			I	II	III	IV	V	VI	X	XX	XXX
	0.045	0.075	0.15	0.3	0.45	0.6	0.75	0.9	1.5	3.0	4.5 g

Nachweis des Neosalvarsans: 0.1 g Neosalvarsan wird in 2 cm³ Wasser gelöst und mit 5 cm³ einer 0.1 n-Silbernitratlösung versetzt. Es entsteht ein Niederschlag, der im ersten Augenblick braunrot ist, dann sofort schwarz wird. Die weitere Ausführung der Probe geschieht wie bei Salvarsan (S. 402).

Indigocarmin wird durch Neosalvarsan entfärbt.

Bestimmung des Arsengehaltes: Siehe Salvarsan (S. 403).

Die Angabe des Patentes 270672 (*Kaufmann* und *Vieth*), daß Neosalvarsan in Lösung durch Zusatz von Sulfiten haltbar werde, entspricht nicht den Tatsachen.

Nach *Patzschke* ist eine als „Sirupus Neosalvarsani“ bezeichnete 1%ige Neosalvarsanlösung in 60%iger Rohrzuckerlösung (Sirupus simplex) wochenlang haltbar.

Über Neosalvarsan und Zucker s. S. 404.

Analytisches und Ausscheidung: Siehe Salvarsan, außerdem *Abelin*, *Bernstein*, *Duret*, *Eloove*, *Fränkel* und *Ulrich*, *Kircher* und *v. Ruppert*, *Kofler* und *Perutz*, *Kohn-Abrest*, *Sicard* und *Paraf*, *Lehmann*, *Macallum*, *Myers*, *Myers* und *Dumez*, *de Myttenaere*, *Raiziss* und *Falkov*, *Scheringa*, *Remy*, *Underhill* und *Davis*, *Utz*, *Webster*, *Weichbrodt*, *Weiss*.

Biologisches: Siehe Salvarsan sowie *Peruz* und *Rosenmann*, *Hart* und *Payne*.

Während der ersten Stunden nach intravenöser Neosalvarsaninjektion läßt sich im Harn Formaldehyd nachweisen (*Abelin*, *Gaviati* und *Pavolini*).

Ersatzpräparate des Salvarsans und Neosalvarsans.

Schon vor Ausbruch des Weltkrieges, namentlich aber im Verlauf desselben, wurde auch von ausländischer Seite die Fabrikation von Salvarsan und seinen Derivaten unter Benutzung der Patente der Höchster Farbwerke aufgenommen. Nachfolgend eine — wohl unvollständige — Zusammenstellung solcher Nachahmungen:

Canada: Diarsenol, Neodiarsenol.

England: Kharsivan, Neokharsivan; Salvarsan, Neosalvarsan (*Evans*, *Leshner* und *Webb*).

Frankreich: Arsenobenzol (*Billon*), Novarsenobenzol (*Billon*), Novarsan (*Ducatte*), Sanar (*Carrion & Co.*).

Italien: Jacol, Neojacol.

Japan: Arsaminol, Neoarsaminol, Neoneoarsaminol, Arsemin, Neoarsetamin, Neoneoarsamin, Ehramisol, Ehramisnatrium, Neoehramisol, Tanvarsan, Neotanvarsan.

Rußland: Arsol.

Vereinigte Staaten von Amerika: Arsphenamine, Neoarsphenamine.

Fälschungen des Salvarsans und Neosalvarsans.

Zahlreiche Fälschungen, die sowohl in Deutschland wie im Auslande verübt wurden, tauchten während des Krieges und auch noch einige Zeit

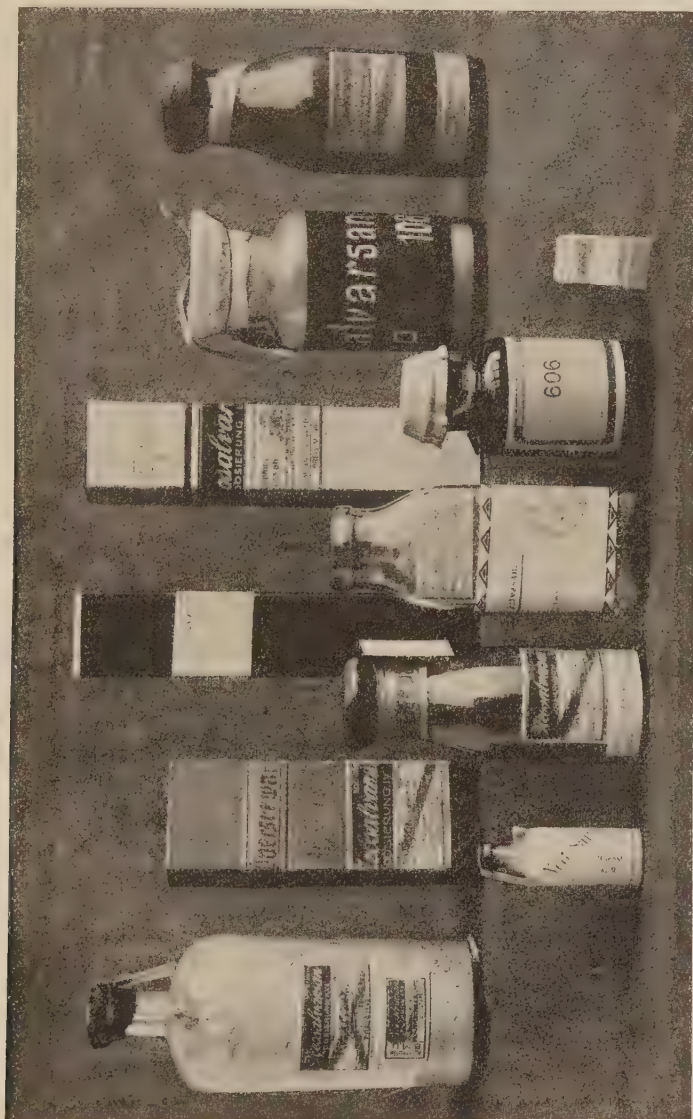


Fig. 14. Gefälschte Packungen.

nachher auf. Die bisher bekannt gewordenen Fälschungen gliedern sich in drei Gruppen:

I. Solche Fälschungen, die mit der von den Höchstler Farbwerken in den Verkehr gebrachten Originalpackung nicht übereinstimmen und als

packungen seitens der Höchster Farbwerke nicht in den Handel gebracht werden; die für das Ausland bestimmten Dosierungen unterscheiden sich von den Inlandspackungen vielmehr ausschließlich durch fremdsprachliche Etiketten und Hinweise auf das betreffende Bestimmungsland auf den Banderolen.

Von den Überseepackungen sind hauptsächlich zwei Typen in großen Mengen in den Verkehr gekommen. Der eine wird in Form von Konserven- (Mixed Pickles) Gläsern mit oder ohne schwarzen Karton und der Bezeichnung „Überseeware“ von den Fälschern an den Mann gebracht. Der andere Typ ist wesentlich raffinierter ausgestattet. Er stellt gewissermaßen eine Fort-



Fig. 16. Originalpackungen.

entwicklung der größten Höchster Originalpackung (Neosalvarsan Dos. XXX = 4.5 g) dar. Das Falsifikat befindet sich in Form großer schlanker Glasampullen mit angeblich 120 g Inhalt in einem lilafarbenen Karton verpackt. Das Etikett trägt die Bezeichnung „Neosalvarsan“ Dos. LXX“ und den Preisvermerk „M 960“. Um die gefälschten Packungen den Abnehmern glaubhaft zu machen, trägt der Karton oberhalb der Etikette einen Beklebezettel mit dem Passus „Spezialpackung für Exportversand des Haupt-Sanitäts-Depots Berlin.“ Diese sogenannten Auslandspackungen verraten sich durch die viel zu hohe Dosierung als Fälschung. Packungen, die mehr als 3 g Salvarsan = 4.5 g Neosalvarsan enthalten, werden von den Höchster Farbwerken überhaupt nicht hergestellt.

II. Diese Gruppe von Fälschungen setzt sich aus einer großen ständig wechselnden Zahl von solchen Typen zusammen — so wurden etwa zwei

Dutzend gezählt — die durch mehr oder weniger geschickte Nachahmung der Höchster Originalpackungen in allen Einzelheiten auch den Fachmann zu täuschen geeignet sind. Auf Fig. 14 sind eine Anzahl von gefälschten Packungen, auf Fig. 15 gefälschte Etiketten, auf Fig. 16 die echten Höchster Originalpackungen abgebildet.

Einen besonders wirkungsvollen Schutz gegen Nachahmung bietet die Anwendung eines besonderen Papiers, dem die Schutzmarke M. L. & B. in ständiger Wiederholung eingeprägt ist. Dieses Papier wird bei Neosalvarsan in rotbrauner, bei Silbersalvarsan in schwarzer und bei Neosilbersalvarsan in grauer Farbe zur Herstellung der Pappkartons verwendet. Ein Muster ist auf Tafel III beigelegt.

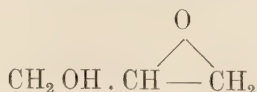
III. Es handelt sich um solche Fälsficate, die unter Verwendung gebrauchter Originalkartons mit Originaletiketten vertrieben werden, aber Ampullen mit gefälschtem Inhalt aufweisen.

Über die chemische Zusammensetzung der Fälschungen ist folgendes zu sagen: Einige der unlöslichen Produkte bestanden aus einem Gemisch von Gips und Schwerspat, das durch Zusatz von Bleichromat gelb gefärbt war (*Perutz, Herzog, Dulière*), andere aus einer gelbgefärbten Mischung von Talkum und Schwerspat (*Arzt*), aus gefärbter Weizenstärke, Roggenmehl oder Sägemehl (*van Ledden-Hulsebosch*), aus Sand mit Ocker (*Bohny und Fleissig*), Schlämmkreide mit Ocker (*Utz*).

Gefährlicher und täuschender sind die wasserlöslichen Fälschungen. Als Bestandteile solcher löslichen Fälsficate wurden Kochsalz (*Schwalbe, Utz, Bohny und Fleissig, Prescher und Claus*), Glaubersalz (*van Ledden-Hulsebosch*), Soda (*Dulière*) aufgefunden, die mit organischen Farbstoffen, z. B. Naphtholgelb S, oder mit Ocker oder Kaliumbichromat gelb gefärbt waren (vgl. auch *Hunziker, Palet, Rödel*).

Weitere Abkömmlinge des Salvarsans.

Das Problem, in Wasser lösliche Derivate des Salvarsans herzustellen, die vollkommen neutral reagieren, keine Reizwirkungen aufweisen und deshalb auch für die subcutane Anwendung in Betracht kommen, scheint neuerdings seine Lösung gefunden zu haben. Es gelingt nämlich, durch Einführung des Dioxypromanrestes in Arsenverbindungen bzw. Arsinoxyde, die eine Aminogruppe enthalten, in Wasser mit neutraler Reaktion leicht lösliche Derivate darzustellen. Das Verfahren ist in der Patentanmeldung F. 53174 IV/12q der Farbwerke vorm. *Meister Lucius & Brünig* beschrieben und beruht darauf, daß man Epihydrinalkohol (Glycid)



auf Arsenverbindungen, die eine Aminogruppe enthalten, einwirken läßt. Die neuen Verbindungen enthalten die Gruppe $-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \text{OH}$,

die die Wasserlöslichkeit bedingt. Die bisher vorliegenden biologischen Ergebnisse berechtigen zu der Hoffnung, daß mit der Auffindung dieser Verbindungen ein wichtiger Schritt nach vorwärts getan ist.

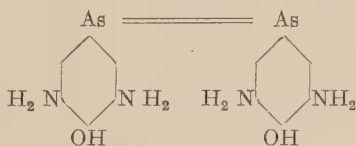
Von anderen Derivaten des Dioxydiaminoarsenobenzols seien noch genannt: ein Dijodderivat, die Acetylverbindung, ein Harnstoffderivat, Kondensationsprodukte mit Aldehyden und die an der Aminogruppe methylierten Verbindungen. Letztere zeigen dem Salvarsan gegenüber erhöhte Toxizität und verringerte Heilwirkung (*Ehrlich* und *Hata*, *Bertheim*⁶). Die Methylgruppe wirkt also auch in diesen Fällen dystherapeutisch.

Über Kondensationsprodukte mit Aldehyden siehe auch *Raiziss* und *Blatt*. Additionsverbindungen mit Ketonen: *Christiansen*⁶).

Über Dichlor- und Dijodsalvarsan vgl. auch *Mouneyrat*³).

Von arsenhaltigen Harnstoffen und Thioharnstoffen, die in den Pat.-Ann. C. 25720 und C. 25719 (*Heyden*) beschrieben sind, soll das Allylharnstoffsalvarsan für die Bekämpfung der Krebskrankheiten in Betracht kommen.

Ein 3,5, 3',5' - Tetramino - 4,4' - dioxy - arsenobenzol



wurde aus 3,5-Dinitro-4-oxyphenylarsinsäure (S. 375) dargestellt und ist im D.R.P. 224953 und 286432 (Höchst) beschrieben (vgl. *Raiziss* und *Gavron*).

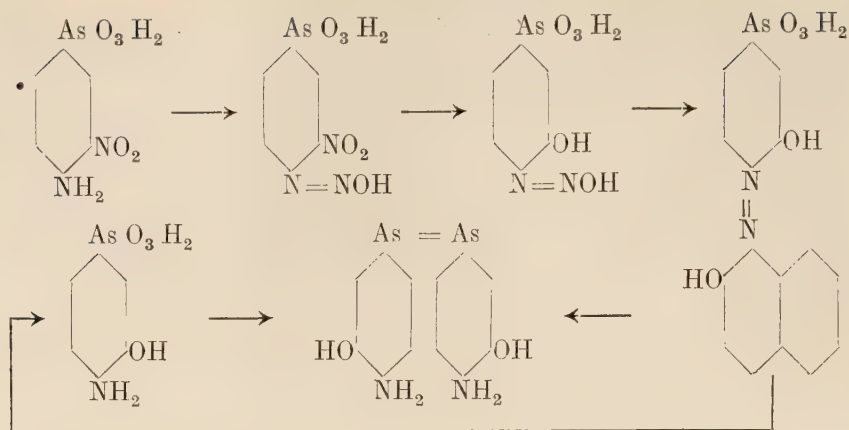
3,3' - Diamino - 4,4' - dimethoxy - arsenobenzol: *Christiansen*⁴).

3,3' - Diamino - 4,4' - dioxy - 5,5' - dimethylarsenobenzol: *Raiziss* und *Gavron*, *Christiansen*⁴).

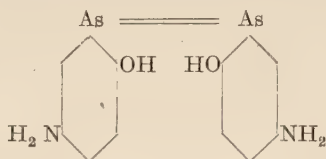
3,3' - Diamino - 4,4' - dioxy - 5,5' - dimethoxy - arsenobenzol: *Fargher*.

3,3' - Diamino - 4,4',6,6' - tetramethoxy - arsenobenzol: *Christiansen*⁴).

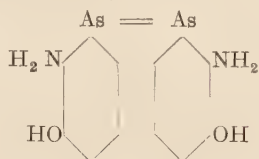
Isomere Salvarsane wurden von *Benda* dargestellt. Geht man von der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure aus und behandelt deren Diazoverbindung mit säurebindenden Mitteln, so wird die Nitrogruppe durch Hydroxyl ersetzt. Die Oxy-diazoverbindung wird durch Kupplung mit β -Naphthol in einen schwerlöslichen Farbstoff übergeführt und dieser mit Natriumhydrosulfit behandelt, wobei unter Aufspaltung der Azogruppe und Reduktion des Arsensäurerestes das 4,4' - Diamino - 3,3' - dioxy - arsenobenzol entsteht [*Benda*⁷], Höchst, D.R.P. 244789, 244790, 244166, 243648].



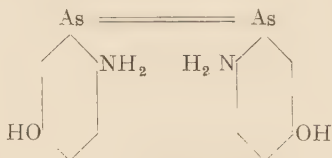
5,5'-Diamino-2,2'-dioxo-arsenobenzol wurde von Benda³⁾ durch Reduktion der 5-Nitro-2-Oxy-phenylarsinsäure erhalten.



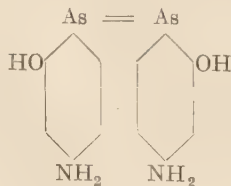
2,2'-Diamino-3,3'-dioxo-arsenobenzol: Höchst, D.R.P. 256343.



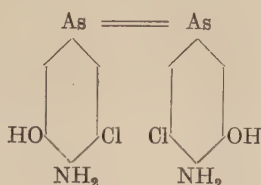
2,2'-Diamino-5,5'-dioxo-arsenobenzol: Höchst, D.R.P. 261643.



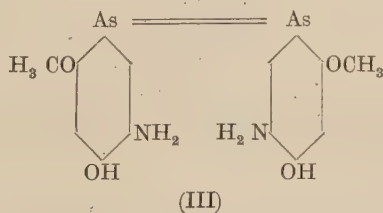
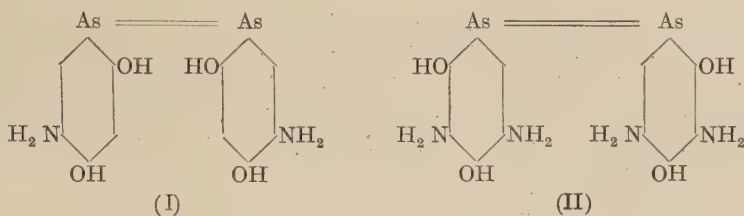
4,4'-Diamino-2,2'-dioxo-arsenobenzol: Bauer²⁾.



3,3'-Dioxy-4,4'-diamino-5,5'-dichlor-arsenobenzol: *Karrer*⁶).

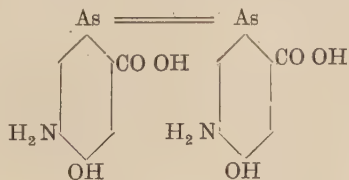


5,5-Diamino-2,4,2',4'-tetraoxy-arsenobenzol (I) und 3,5,3',5'-Tetramino-2,4,2',4'-tetraoxy-arsenobenzol (II) entstehen durch Reduktion der Nitroderivate der Resorcin-arsinsäure (*Bauer*¹). Auch ein 5,5-Diamino-2,2-dimethoxy-4,4-dioxy-arsenobenzol (III) wurde dargestellt (*Bauer*¹).

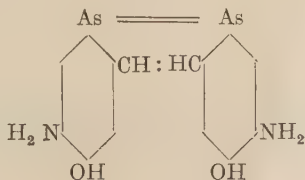


Ein Homologes des Salvarsans ist im D.R.P. 224953 und 245536 (Höchst) beschrieben.

Carboxylierte Salvarsanderivate sind von *Karrer*¹⁰) dargestellt. Die Carboxylgruppe wirkt dystherapeutisch.

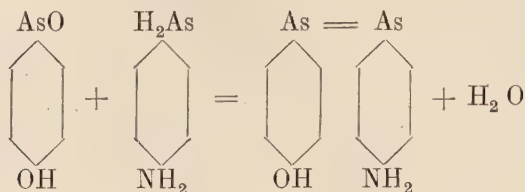


Arsenoverbindungen, die gleichzeitig die Stilbengruppierung enthalten, hat *Karrer*⁹) dargestellt, z. B.



Gemische von Salvarsan mit Protalbin- und Lysalbinsäure: *Dering*, D.R.P. 261542.

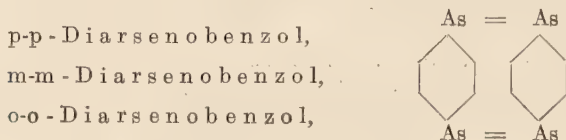
Unsymmetrische Arsenoverbindungen lassen sich auf verschiedenen Wegen darstellen. Zuerst wurden sie von *Kahn* (Höchst, D.R.P. 254187) durch Kondensation von Arsinoxyden mit Arsinen erhalten.



Es zeigte sich dann, daß diese „gemischten“ Verbindungen auch durch gemeinsame Reduktion zweier Arsinsäuren gewonnen werden können. Bemerkenswert ist hierbei, daß nicht Gemische verschiedener Arsenoverbindungen erhalten werden, sondern nur eine einheitliche Verbindung, die die Eigenschaften beider Komponenten in sich vereinigt (Höchst, D.R.P. 251104, 253226).

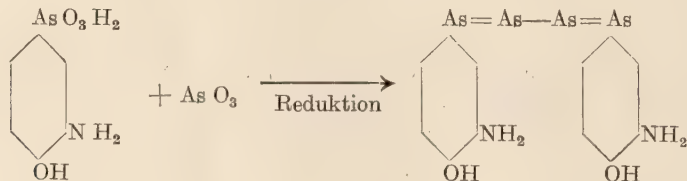
*Karrer*¹¹⁾ machte später die interessante Beobachtung, daß es genügt, ein Gemenge zweier Arsenoverbindungen in Lösung zu erwärmen, um die Bildung einer „gemischten“ Verbindung zu erzielen (Höchst, D.R.P. 293040). „Diese Umsetzung geht bei allen bisher untersuchten Arsenoverbindungen außerordentlich leicht und in quantitativer Weise vor sich.“ Der Reaktionsmechanismus ist noch unaufgeklärt [*Karrer*, vgl. *Fargher*²⁾].

Polyarseno-, Arsen-Antimonverbindungen u. a.



sowie Nitro-, Amino- und Methylderivate: *Lieb*, *Lieb* und *Wintersteiner*.

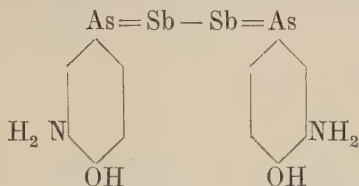
Verbindungen, die 4 Arsenatome aneinandergekettet enthalten, entstehen durch gemeinsame Reduktion einer Arsinsäure mit arseniger Säure, z. B.



(Höchst, D.R.P. 270254). Diese Polyarsenoverbindungen sind intensiver gefärbt als die Arsenoverbindungen, orange bis braun. Auch Verbindungen mit noch höherem Arsengehalt lassen sich nach diesem Verfahren gewinnen. Vgl. auch *Christiansen*⁶⁾).

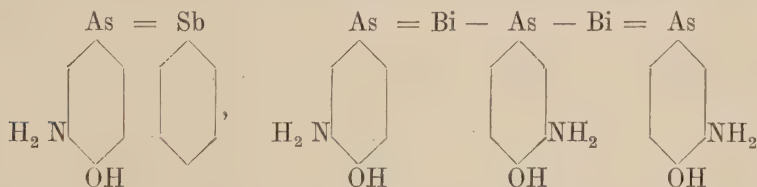
Eine andere Methode zur Darstellung von Polyarsenoverbindungen beruht auf der Einwirkung von Arsenwasserstoff auf Arsinoxyde. Die Anwendung von Antimonwasserstoff oder Phosphorwasserstoff führt zu Arsenantimon- oder zu Arsenphosphorverbindungen (Höchst, D.R.P. 269699, 269700).

Arsen-Antimonverbindungen werden auch durch gemeinsame Reduktion von Arsinsäuren mit Antimonsalzen erhalten, z. B.



(Höchst, D.R.P. 270255).

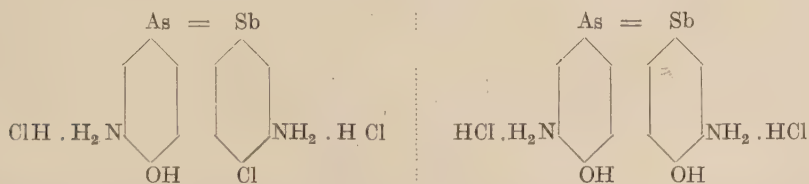
Ehrlich und *Karrer* haben Arseno-stibinoverbindungen durch Kondensation von Arsinen mit Stibinoxyden oder Antimonsalzen, Arseno-bismutoverbindungen durch Kondensation von Arsinen mit Wismut-trichlorid erhalten (Höchst, D.R.P. 269743, 269744, 269745).



Weitere Arseno-stibinoverbindungen sind beschrieben im D.R.P. 269743, 269744, 270255 (Höchst).

Gleiche und ähnliche Verbindungen sind in den Pat.-Anm. C. 23917, C. 24107, C. 24160, C. 25978 (*Heyden*) und von *H. Schmidt* behandelt; vgl. auch *Myers*, A. P. 1422294.

Als Beispiele seien das m-m-Diamino-p-oxy-p-chlorarsenostibiobenzoldichlorhydrat und das m,m-Diamino-p,p-dioxyarsenostibiobenzol-dichlorhydrat



angeführt. Biologisch geprüft wurden diese Verbindungen von *Uhlenhuth* und *Hügel* und *Uhlenhuth* und *Seiffert*.

Komplexe Metallarsenverbindungen.

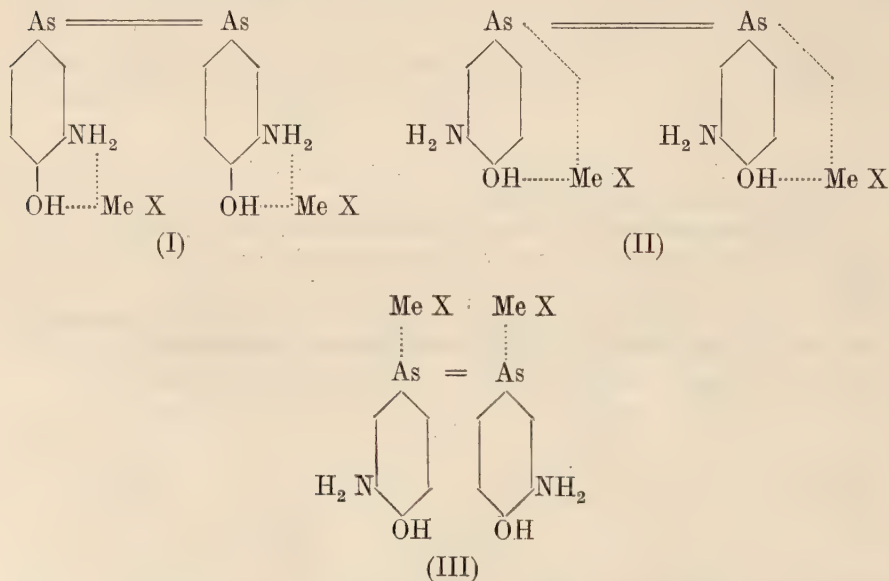
„Von der biologischen Erwägung ausgehend, den Krankheitserreger möglichst an mehreren Stellen anzugreifen, und zu diesem Ende den „Gift-

pfeil' mit mehreren verschiedenartigen Giften zu beladen, mischte *Ehrlich* Lösungen von Metallsalzen mit solchen von Arsenoverbindungen (*Bertheim*, *Ehrlich*-Festschrift S. 476) und beobachtete, daß hierbei intensiv gefärbte Verbindungen sich bildeten. *Ehrlich* und *Karrer* stellten dann in gemeinschaftlichen Untersuchungen fest, daß der Gültigkeitsbereich dieser Reaktion sehr groß ist: er erstreckt sich einerseits auf alle Arsenoverbindungen, unter bestimmten Bedingungen auch auf verschiedene Arsinoxyde und Arsine, andererseits auf die Salze von Kupfer, Silber, Gold, Quecksilber, Palladium, Platin, Iridium, Ruthenium und Osmium“ (*Ehrlich* und *Karrer*.) (Höchst, D.R.P. 268220, 268221, 270253, 270256, 270257, 270258, 270259.)

Silbersalvarsan.

„Wenn man eine Lösung von Diamino-dioxy-arsenobenzol-chlorhydrat, etwa in Wasser oder Methylalkohol, mit einigen Tropfen Silbernitratlösung versetzt, so tritt eine intensive Rotbraunfärbung ein, es fällt aber kein Chlorsilber aus. In der Lösung lassen sich auch keine Silberionen nachweisen. Das Silber ist also für den analytischen Nachweis verschwunden, d. h. es ist komplex gebunden worden“ (*Ehrlich* und *Karrer*).

Von den durch *Ehrlich* und *Karrer* diskutierten drei Formeln bevorzugen die Forscher die Formel Nr. III:



in der also die dreiwertigen Arsenatome je eine Nebervalenz betätigen. Sie kommen zu diesem Ergebnis durch die Beobachtung, daß nicht nur das Dioxy-diaminoarsenobenzol, nicht nur alle anderen kernsubstituierten Arsenoverbindungen, sondern auch das unsubstituierte Arsenobenzol selbst die gleichen Komplexsalze zu bilden vermag. *Binz*, *Bauer* und *Hallstein* konnten

die letztere Angabe jedoch nicht bestätigen, halten es vielmehr auf Grund ihrer Untersuchungen für wahrscheinlich, daß auch die Aminogruppen des Salvarsans an der komplexen Bindung des Silbers beteiligt sind. Es erscheint jedenfalls berechtigt, die Nebenvalenzen nicht an eine bestimmte Atomgruppierung zu lokalisieren, sondern von dem gesamten Salvarsanmolekül ausstrahlen zu lassen. *Karrer*¹³⁾ hält seine Ansicht demgegenüber aufrecht.

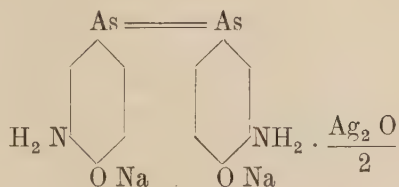
Binz und *Ludwig* haben die Silbersalvarsanbase in zwei Formen isoliert, die sie für isomer halten. Die eine Form soll das Silber am Arsen, die andere an der Aminogruppe gebunden enthalten.

Silbersalvarsan-Natrium.

Das Silbersalvarsan des Handels ist ein Natriumsalz. Wird die gelbrote Lösung, die aus Salvarsandichlorhydrat und Silbernitrat entsteht, mit Natronlauge versetzt, so fällt zunächst ein dunkelbrauner flockiger Niederschlag der freien Silbersalvarsanbase aus. Bei weiterem Zusatz von Natronlauge löst sich der Niederschlag zu einer tief dunkelbraunen Flüssigkeit, die Silbersalvarsannatrium enthält. Die Farbe dieser Lösung gleicht in der Durchsicht völlig derjenigen einer kolloiden Silberlösung, unterscheidet sich jedoch von ihr dadurch, daß in der Aufsicht die graubraune trübe Farbe der kolloiden Silberlösung fehlt.

Die kolloidchemische Untersuchung [*Bauer*³⁾] ergibt, daß das Silbersalvarsan nicht eine Mischung von kolloidem Silber oder Silberoxyd mit Salvarsannatrium, sondern eine einheitliche Substanz ist, die das Ultrafilter ohne Rückstand passiert. In Übereinstimmung damit zeigen die Lösungen weder das *Tyndall*-Phänomen, noch lassen sie im Ultramikroskop kolloide Teilchen erkennen. Diffusionsversuche in Gelatine ergaben, daß Silbersalvarsan in wässriger Lösung halbkolloid ist (vgl. jedoch *Raiziss* und *Gavron, Gray*).

Das Silbersalvarsannatrium des Handels enthält auf 1 Molekül Salvarsan 0.5 Molekül Silberoxyd und entspricht in seiner Zusammensetzung annähernd folgender Formel:



Silbersalvarsan ist ein dunkelbraunes Pulver, das sich leicht mit dunkelbrauner Farbe in Wasser löst. Es enthält 20 bis 21% Arsen und 13 bis 14% Silber. Die Lösung reagiert alkalisch und zieht beim Stehen an der Luft Kohlensäure an unter Abscheidung von Silbersalvarsanbase in Form einer braunen Haut. Die erträgliche Dosis pro 20 g Maus beträgt intravenös etwa $\frac{1}{300}$ g.

In Ampullen unter Luftausschluß eingeschmolzen ist Silbersalvarsannatrium unbegrenzt haltbar. Bei Luftzutritt wird es zersetzt und löst sich nicht mehr klar im Wasser. Lösungen, die nicht mehr die blanke ichthyolbraune Färbung zeigen, sondern milchig trübe erscheinen, sind zu verwerfen.

Folgende Dosierungen kommen in den Handel:

0.05 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 g.

Silbersalvarsan wurde von *Kolle* eingehend biologisch und klinisch geprüft und als ein äußerst energisch wirkendes Antisymphilitikum erkannt. Es ist ein durch Silber aktiviertes und biologisch verstärktes Altsalvarsan, das im Tierversuch (Kaninchensyphilis) das Altsalvarsan um das Doppelte, das Neosalvarsan um das Dreifache übertrifft (*Kolle*). Da das Silber allein schon, wie *Kolle* und *Ritz* gezeigt haben, eine starke antisymphilitische Wirkung besitzt, stellt das Silbersalvarsan ein echtes Kombinationsmittel dar.

Analyse: *Binz*¹⁾; vgl. auch *Kircher* und *v. Ruppert, Myers*.

Ausscheidung: *Engleson*; *Bernstein*; *Wechselmann*, *Lockemann* und *Ulrich*.

Neosilbersalvarsan.

Ausgehend von dem Gesichtspunkte der chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Metalle gelangte *Kolle* gemeinsam mit seinen Mitarbeitern *Binz* und *Bauer* und den Chemikern der Höchster Farbwerke zum Neosilbersalvarsan.

Neosilbersalvarsan ist eine molekulare, in Lösung ziemlich stabile Verbindung von Silbersalvarsan und Neosalvarsan (Höchst, D.R.P. 375717, 375718). Seine Lösung wird durch die Kohlensäure der Luft nicht zersetzt. Es ist ein durch Silber aktiviertes und verstärktes Neosalvarsan und übertrifft im Tierversuch die Heilkraft des Neosalvarsans um das Doppelte. Seine Giftigkeit ist geringer (Dosis tolerata 1:180) als die des Silbersalvarsans, vor dem es sich durch leichtere Löslichkeit und größere Beständigkeit an der Luft auszeichnet. Es wird gut vertragen. In festem Zustande stellt es ein braunschwarzes Pulver dar, das sich sehr leicht mit schwach alkalischer Reaktion in Wasser löst.

Der Arsengehalt beträgt 20%, der Silbergehalt 6%.

Das einwandfreie Präparat zeigt im mikroskopischen Bilde ein optisch leeres Gesichtsfeld. Beginnende Zersetzung, die beispielsweise durch Beschädigung der Ampullen eintreten kann, macht sich durch Opaleszenz der Lösung bemerkbar, unter dem Mikroskop zeigen sich große Schollen und Kugeln.

Die bisher erschienenen Veröffentlichungen erlauben, dem Präparat eine günstige Prognose zu stellen.

Von chemischen Publikationen liegen zwei Mitteilungen von *Binz*²⁾ vor.

Folgende Dosierungen sind im Handel:

0.2 0.3 0.4 0.45 g

Bromsilbersalvarsan hat *Danysz*²⁾ unabhängig von *Ehrlich* durch Einwirkung einer Lösung von Bromsilber in Cyankalium auf Salvarsan dargestellt (Produit 88²⁾). Durch Kombination mit Antimontrichlorid und Fällen mit Schwefelsäure erhielt er das Präparat 102i oder „Luargol“, dem er die Formel eines 3,3'-Diamino-4,4'-dihydroxy-arsenobenzol-silberbromid-antimonylsulfates ($C_{12}H_{12}O_2N_2As_2$) Ag Br, SbO (H_2SO_4)₂ gibt. Es erscheint zweifelhaft, ob in diesem Produkt, das also außer Arsen und Silber noch Antimon und Brom enthält, eine einheitliche Verbindung vorliegt. (Verwendung bei Syphilis: *Dalimier* und *Lévy-Franchel*).

Von anderen Metallsalvarsanen hat sich besonders das Kupfersalvarsan als ein stark auf Trypanosomen wirkendes Präparat erwiesen (*Ehrlich* und *Karrer*).

Komplexe Metallverbindungen anderer Arsenoverbindungen, z. B. des Neosalvarsans, des Arsenophenylglycins, des Arsenophenols, des 3,4,3',4'-Tetraamino-arsenobenzolmethylenulfosylats sind in den genannten Patenten beschrieben. Eine nach diesen Patenten darstellbare Silberverbindung des Neosalvarsans ist nicht identisch mit Neosilbersalvarsan. Auch Arsine, Arsinoxyde usw. liefern Metalladditionsverbindungen (Höchst, D.R.P. 275216, 281101).

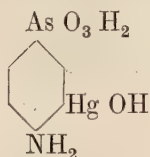
Bei den Arsinoxyden ist nach *Ehrlich* und *Karrer* die Restaffinität sehr abgeschwächt, bei den Arsinen dagegen erhöht. Bei den letzteren ist aber das Reduktionsvermögen so groß, daß Metalladditionsverbindungen nur kurze Zeit beständig sind und unter Ausflockung reduzierten Metalls zerfallen. Additionsverbindungen aliphatischer tertiärer Arsine mit den Chloriden von Platin, Palladium und Gold sind schon früher von *Cahours* und *Gal* erhalten worden. Nach *Rosenheim* und *Bilecki* zeigen auch Verbindungen des fünfwertigen Arsens die Fähigkeit, mit Molybdänsäure komplexe Salze zu geben.

Quecksilber-Arsenverbindungen.

Ein Quecksilbersalvarsan ist von *Ehrlich* und *Karrer* beschrieben worden. Eine praktische Verwendung hat es nicht gefunden, weil es nur in alkoholischer Lösung beständig ist. Mit Wasser zersetzt es sich sofort unter Abscheidung von metallischem Quecksilber, während die Arsenogruppe oxydiert wird.

Ein Weg, zu kombinierten Arsen-Quecksilberverbindungen zu gelangen, deren Quecksilber an Kohlenstoff gebunden ist, besteht in der Anwendung der Merkurierungsmethode von *Dimroth* auf Arsenverbindungen. Derartige Verbindungen, die übrigens keine praktische Bedeutung erlangt haben, sind

in dem E.P. 12472/1908 (*Wellcome und Barrowcliff*) beschrieben. Nach diesem Patent wird z. B. 4-Amino-3-(oxy-merkuri)-phenylarsinsäure

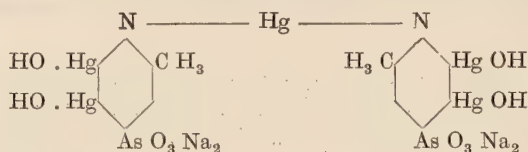


durch Erwärmen von Arsanilsäure mit Quecksilberacetat in wässriger Lösung gewonnen.

Ein anderer Typus derartiger Verbindungen sind die merkuriierten Azofarbstoffarsinsäuren:

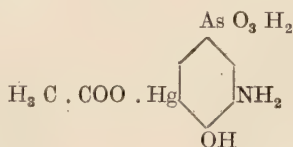


Durch Einwirkung von Quecksilberoxyd auf „Orsudan“ wurde ein Präparat folgender Konstitution, „Hydryl“ genannt, erhalten:



(*Morgan*, Handb. S. 184.)

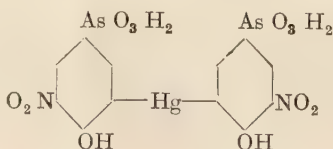
Raiziss, Kolmer und Gavron haben mehrere merkuriierte Arsenverbindungen dargestellt. Die Gift- und Heilwirkung dieser Verbindungen scheint im wesentlichen auf dem Quecksilberrest zu beruhen, während der Einfluß des Arsenrestes zurücktritt. Besonders erwähnt sei das 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure-quecksilberacetat



In Verbindungen mit dreiwertigem Arsen ließ sich Quecksilber nicht einführen, da alsbald unter Oxydation der Arsenverbindung metallisches Quecksilber abgeschieden wurde.

Salicylarsinsäure läßt sich durch Kochen mit Quecksilberoxyd und nachfolgender Behandlung mit Formaldehyd-sulfoxylsaurem Natrium nach D.R.P. 255030 (*Heyden*) in Mercuri-bis-salicyl-arsinsäure überführen.

Weiterhin haben *Stieglitz, Kharasch und Hanke* die 5,5-Quecksilber-bis-3-nitro-4-oxy-phenylarsinsäure gewonnen:



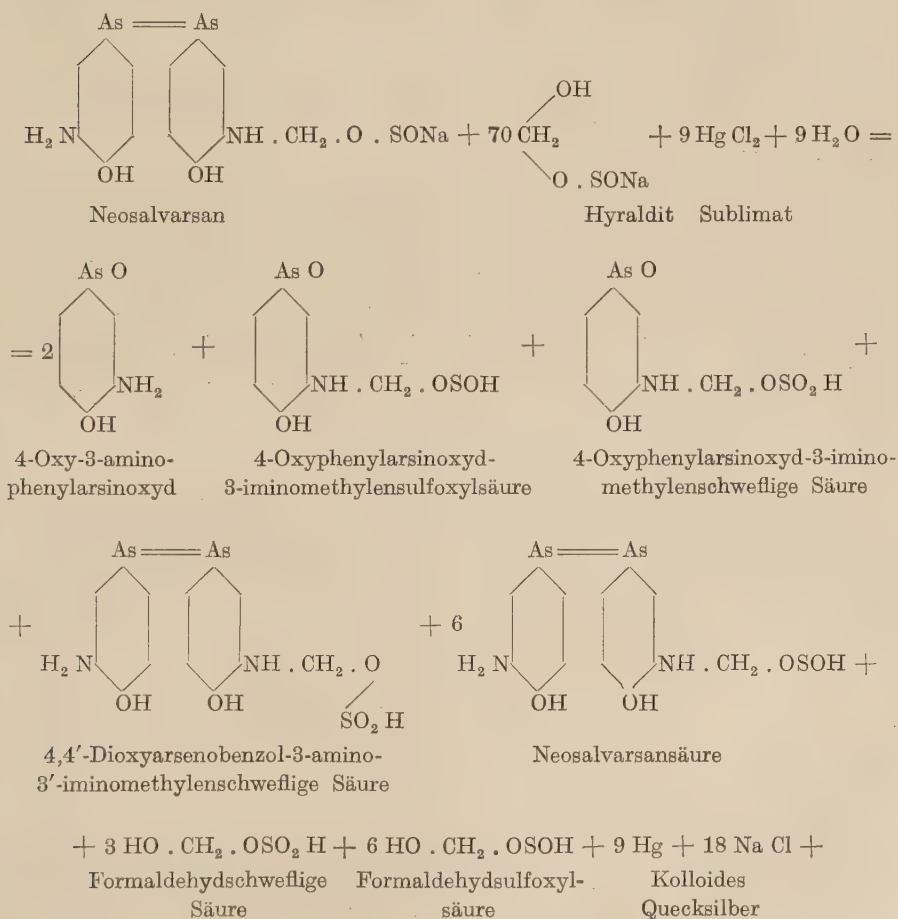
Mischinjektion nach *Linser*.

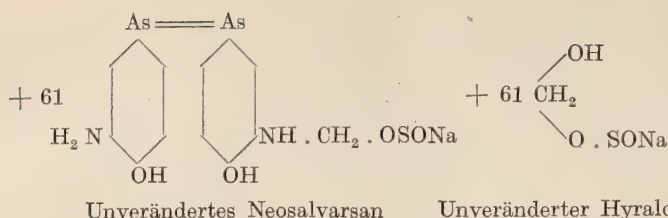
Unbekümmert um die beim Mischen von Arsenverbindungen mit Quecksilbersalzen in wässrigen Lösungen eintretende Zersetzung hat *Linser* Salvarsan oder Neosalvarsan mit etwa dem zwanzigsten Teil Sublimat in wässriger Lösung gemischt und das erhaltene Gemenge intravenös mit gutem Erfolge injiziert.

Bülows Angaben über den Verlauf dieser Reaktion sind irrtümlich.

Wie *Binz* und *Bauer* festgestellt haben, wird in der *Linser*schen Mischung ein Teil der Arsenoverbindung zum Arsinoxyd oxydiert, während das Sublimat zu metallischem Quecksilber reduziert wird, das sich zunächst in kolloider Form abscheidet (vgl. *Rothmann*, *Forster*). Die Einwirkung von Sublimat auf Neosalvarsan verläuft infolge der Gegenwart des Formaldehydsulfoxylatrestes und des überschüssigen Hyraldits noch komplizierter und läßt sich vielleicht durch folgende Gleichung ausdrücken [*Kolle*³⁾]:

20 Gewichtsteile Neosalvarsan + 1 Gewichtsteil Sublimat, entsprechend 70 Molekülen Neosalvarsan + 9 Molekülen Sublimat:





Nach dem Verfahren von *Linser* gelingt es, Quecksilber in verhältnismäßig ungiftiger Form in feinstverteiltem Zustande in den Organismus einzuführen, während andererseits die giftige Arsinoxydverbindung in so geringer Menge entsteht, daß nachteilige Wirkungen nicht auftreten [*Kolle*³]; *Kolle*, *Bauer* und *Leupold*).

An Stelle von Sublimat werden neuerdings quecksilber-organische Verbindungen, wie Novasurol, Embarin, Modenol, Cyarsal (*Oelze*), auch kolloides Quecksilber (*Tollens*) zur Mischung empfohlen.

In allen Fällen handelt es sich um Mischungen von Quecksilberverbindungen mit Salvarsanen und deren Umwandlungsprodukten, nicht aber um echte komplexe Metall-Arsenverbindungen, wie sie z. B. beim Silber-salvarsan vorliegen.

Über die Ausscheidung und Verteilung des Arsens und Quecksilbers bei der Behandlung nach *Linser* ist eine Arbeit von *Fränkel* und *Ulrich* erschienen.

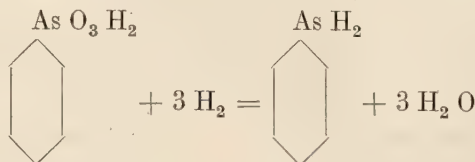
Salvarsan und Wismut.

Sezary und *Pomaret* haben Salvarsan mit Wismut kombiniert, indem sie in der Spritze wismutweinsaures Alkali (sogenanntes lösliches „Trépol“) mit Salvarsanbase gemischt haben.

Wismutsalvarsan sowie komplexe Salze anderer Arsenobenzolderivate lassen sich nach der Pat.-Anm. F. 53481 IV/12 q (Höchst) durch Zusammenbringen von Arsenobenzolderivaten mit Wismutsalzen in saurer, neutraler und alkalischer Lösung darstellen.

Aromatische Arsine.

Behandelt man die primären Arsinsäuren oder Arsinoxyde mit kräftigen Reduktionsmitteln in saurer Lösung, so gehen sie in Abkömmlinge des Arsenwasserstoffes über, in die primären Arsine. Aus Phenylarsinsäure entsteht mit Zinkstaub und Salzsäure Phenylarsin



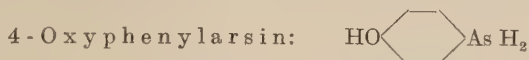
(*Palmer* und *Dehn*, *Kahn*).

Phenylarsin ist ein stark lichtbrechendes Öl von unangenehmem Geruch und großer Giftigkeit, das die Schleimhäute heftig angreift. Es oxydiert sich an der Luft zu einem gelben Körper, wahrscheinlich Arsenobenzol.

Beim Erhitzen für sich zerfällt es in Triphenylarsin, Arsen und Wasserstoff (*Dehn*):

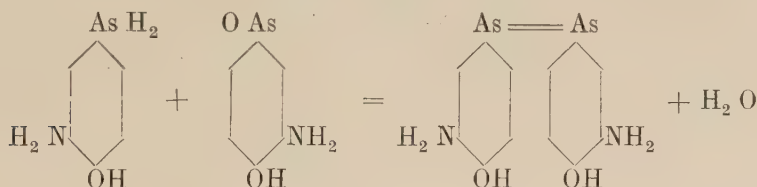


Dehn hat auch das Benzylarsin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{As H}_2$, dargestellt. Am Phenylrest substituierte Arsine sind von *R. Kahn* untersucht worden (Höchst, D.R.P. 251571). Die substituierten Arsine sind verhältnismäßig beständig und ungiftig und zeigen gegenüber Trypanosomen Heilwirkung, ohne jedoch eine größere praktische Bedeutung erlangt zu haben.



findet man in den D.R.P. 269743, 269744, 251571, 275216 (Höchst), 267082 (*Bart*).

Unter den von *Kahn* dargestellten Arsinen ist das 3-Amino-4-oxyphenylarsin von besonderem Interesse, das eine gute therapeutische Wirkung zeigt. Mit 3-Amino-4-oxyphenylarsinoxyd oder 3-Amino-4-oxyphenylarsindichlorid vereinigt es sich zur Base des Salvarsans.



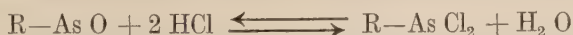
Diese Verfahren (Höchst, D.R.P. 254187) haben keine technische Bedeutung erlangt.

Auch durch elektrolytische Reduktion gelangt man zu Arsinen (*Bart*, D.R.P. 268172, *Fichter* und *Elkind*). Andere Verfahren sind in den D.R.P. 251571 (Höchst) und 267082 (*Bart*) beschrieben.

Formaldehydsulfoxyolat des 3-Amino-4-oxyphenylarsins: Höchst, D.R.P. 278648.

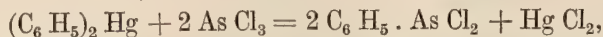
Kondensationsprodukte primärer Arsine mit Aldehyden wurden von *Adams* und *Palmer*, *Palmer* und *Adams* dargestellt.

Primäre Arsinhalogenide werden aus den Arsinoxyden mit Halogenwasserstoffsäuren erhalten, eine Reaktion, die umkehrbar ist.

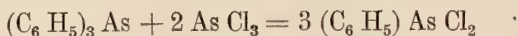


Diese Darstellungsweise kommt in erster Linie für die substituierten Verbindungen in Betracht, deren Arsinoxyde aus den entsprechenden Arsin-

säuren erhältlich sind. Die unsubstituierten Arsinhalogenide wurden durch Umsetzung von Quecksilberdiphenyl mit Arsentrichlorid dargestellt,



oder besser durch Erhitzen von Triarylsarsin mit Arsentrichlorid bei Temperaturen zwischen 160° und 300° unter Druck [*Michaelis*¹⁾]:



Nach dem D.R.P. 362988 (*Poulenc*) lassen sich Arylsarsindichloride bei gewöhnlichem Druck durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Triphenylarsin bei hoher Temperatur (300 bis 360°) gewinnen.

Vorteilhaft werden zur Synthese von primären Arylsarsindihalogeniden, wie *Roeder* und *Blasi* gefunden haben, die Arylmercurichloride angewendet, z. B.



Wieland erhielt Phenylarsindichlorid neben sekundärer und tertiärer Verbindung durch Synthese nach *Friedel-Crafts* (S. 433), indem er bei Gegenwart von viel Aluminiumchlorid Arsentrichlorid auf Benzol einwirken ließ.

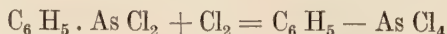
Arsindijodide erhielt *Berthelm*⁷⁾ durch methylierende Spaltung von Arsenoverbindungen.

Literatur über Arsine findet sich bei folgenden Autoren: *La Coste* und *Michaelis*¹⁾ ⁴⁾, *Michaelis* und *Schulte*, *Michaelis*¹⁾ ⁵⁾, *Michaelis* und *Reese*, *Michaelis* und *Loesner*, *Waga*, *Michaelis* und *Pactow*, *Kelbe*, *Lettermann*, *Pope* (E.P. 142880), *Mroczkowski*, *Mameli* und *Patta*, *Ehrlich* und *Berthelm*⁵⁾, *Berthelm*²⁾ ⁴⁾, *Michaelis* und *Rabinerson*, Höchst, D.R.P. 251104, 254187, *Michaelis* und *Weitz*, *La Coste*²⁾, *Fourneau* und *Oechslin*, *Poulenc* und *Oechslin* (F.P. 441215), *Baxter*, *Bezzensberger* und *Wilson*, *Mc. Kenzie* und *Wood*, *Roeder* (Pat.-Anm. R. 41332).

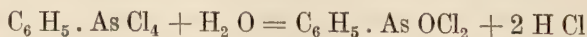
Dichlorarsin-benzoesäure und ihr Chlorid ist von *Fourneau* und *Oechslin* beschrieben (*Poulenc* und *Oechslin*, F.P. 441215), die Chininester beider Substanzen von *Oechslin*.

Arsine und Arsinhalogenide, die sich vom Benzophenon und ähnlichen Ketonen ableiten, wurden von *Lewis* und *Cheetham* dargestellt.

Durch weitere Anlagerung von Halogen an die Dihalogenide entstehen die Tetrahalogenide, Derivate des fünfwertigen Arsens:



Mit Wasser entstehen aus den Tetrachloriden die Oxychloride:

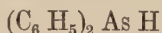


Phenylarsintetrachlorid Phenylarsinoxychlorid

Die Oxychloride werden auch durch Anlagerung von Chlor an die Arsinoxyde erhalten [*La Coste* und *Michaelis*⁴⁾]. Literatur siehe oben und bei *Patta* und *Caccia*.

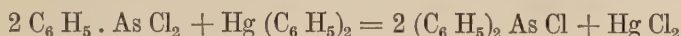
Sekundäre aromatische Arsenverbindungen.

Von sekundären aromatischen Arsinen ist bis jetzt nur das **D i p h e n y l - a r s i n**



beschrieben, das von *Dehn* und *Wilcox* durch Reduktion der Diphenylarsinsäure mit amalgamiertem Zink und Salzsäure dargestellt wurde. Es ist ein farbloses Öl, das sich an der Luft fast augenblicklich zu Diphenylarsinoxyd und Diphenylarsinsäure oxydiert.

Sekundäre Arsinhalogenide werden durch Behandlung primärer Arsinhalogenide mit Quecksilberdiaryl erhalten. Aus Phenylarsinchlorid und Quecksilberdiphenyl entsteht so das **D i p h e n y l a r s i n c h l o r i d** [*La Coste* und *Michaelis*⁴), *Michaelis*⁵), *Michaelis* und *Link*].



Eine andere Darstellungsmethode beruht darauf, daß man an tertiäre Arsine Halogen anlagert und das gebildete Arsindihalogenid der Destillation unterwirft. Es tritt dann Spaltung in sekundäres Arsinhalogenid und Halogenkohlenwasserstoff ein [*Michaelis*⁵), *Steinkopf* und *Mieg*].



Gewinnung aus Diphenylarsinsäure s. bei *Bart*, S. 431.

Morgan und *Vining* haben Diphenylarsinchlorid durch Erhitzen von Triphenylarsin mit Arsentrichlorid auf 250 bis 280° im Autoklaven dargestellt. Nebenbei entsteht Phenylarsindichlorid (vgl. *Paris* und *Perrier*, F.P. 440128).

Nach dem D.R.P. 362988 (*Poulenc*) werden Diarylarsinchloride durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Triphenylarsin bei gewöhnlichem Druck und hoher Temperatur (300 bis 360°) gewonnen.

Wieland erhielt Diphenylarsinchlorid neben Triphenylarsin und Phenylarsindichlorid nach der Methode von *Friedel-Crafts* (S. 433).

Darstellung von Diphenylarsinchlorid aus Tetraphenylblei und Arsentrichlorid: *Goddard*, *Ashley* und *Evans*.

Dampfdruck: *Baxter*, *Bezzensberger* und *Wilson*.

Analyse: *Fleury*.

Diphenylarsinbromid und -jodid: *Pope* und *Turner*, *Pope* (E.P. 142880), *Steinkopf* und *Schwen*¹), *Dehn* und *Wilcox*.

Diphenylarsincyanoxyd entsteht aus Diphenylarsinoxyd mit wasserfreier oder 90%iger Blausäure, aus Diphenylarsinchlorid mit Silberecyanid und auch nach anderen Methoden (*Morgan* und *Vining*, *Mc. Kenzie* und *Wood*, *Sturniolo* und *Bellinzoni*, *Steinkopf* und *Schwen*). Dieses Cyanid liefert beim Verseifen eine Säure, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\cdot\text{As}\cdot\text{COOH}$, deren Amid im E.P. 144806 und F.P. 521119 (*Job* und *Guinot*) beschrieben ist.

Diphenylarsin-rhodanid: *Steinkopf* und *Mieg*.

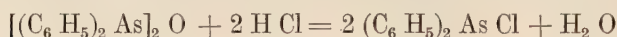
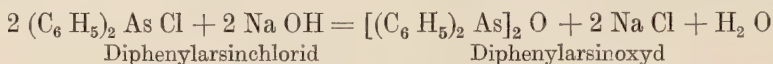
Die stark die Schleimhäute reizenden Diarylarsinchloride, -oxyde und -cyanide haben während des Krieges als Kampfstoffe

Verwendung gefunden (Blaukreuzmunition, vgl. *Contardi, Carr, Flury, Strughold*).

Methylphenylarsinchlorid: *Steinkopf und Mieg*.

Methylphenylarsinjodid: *Burrows und Turner, Steinkopf und Schwen¹⁾*.

Durch Einwirkung von Alkalien gehen die sekundären Arsinhalogenide in sekundäre Arsinoxyde über, indem die intermediär sich bildenden Hydroxyde, auch als „arsinige Säuren“ bezeichnet, Wasser abgespalten. Umgekehrt liefern die Arsinoxyde mit Salzsäure wieder Halogenide:



[*La Coste und Michaelis⁴⁾, Pope und Turner, Sturniolo und Bellinzoni, Mc. Kenzie und Wood*].

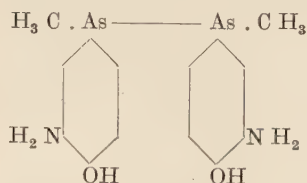
In direkter Synthese wurde das Diphenylarsinoxyd von *Sachs und Kantorowicz* durch kurze Einwirkung von arseniger Säure auf Phenylmagnesiumbromid in Äther erhalten.

Durch Reduktion mit phosphoriger Säure geht das Diphenylarsinoxyd in Tetraphenyldiarsin oder Phenylkakodyl über [*Michaelis und Schulte²⁾, Porter und Borgstrom, Steinkopf und Schwen¹⁾, Borgstrom und Dewar*].



Es ist an der Luft leicht entzündlich und verhält sich also wie das *Bunsensche* Kakodyl. Ein Tetraaminoderivat wurde nach dem F.P. 440128 (*Paris und Perrier*) dargestellt.

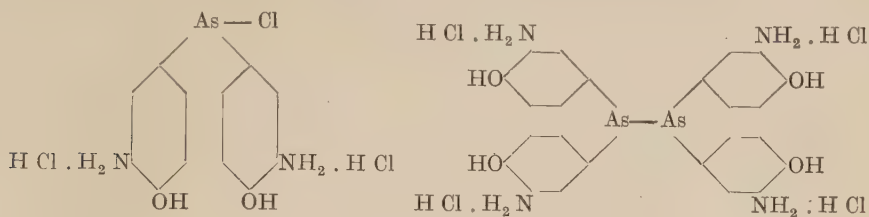
3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-diphenyl-dimethyl-diarsin



erhielt *Berthelm⁸⁾* durch Reduktion der 3-Nitro-4-oxyphehyl-methyl-arsinsäure. Dieses Arsin, das sich vom Salvarsan in der Weise ableitet, daß die Arseno-Doppelbindung durch Addition von zwei Methylgruppen in eine einfache verwandelt ist, zeigt vom Salvarsan vollkommen abweichende Eigenschaften. Es ist farblos, seine Salze sind kristallisierbar, seine Giftigkeit ist bedeutend höher als die des Salvarsans, während eine Heilwirkung fehlt.

Fargher hat das gleichfalls wegen seiner Beziehung zum Salvarsan interessierende 4,4'-Dioxy-3,3'-diamino-diphenyl-arsinchlorid-di-

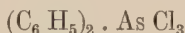
chlorhydrat sowie 3,3',3'',3'''-Tetramino-4,4',4'',4'''-tetraoxy-tetraphenyl-diarsin-tetrachlorhydrat



dargestellt.

Die sekundären Arsinalogenide addieren Halogen und gehen in Verbindungen des fünfwertigen Arsens über. Ebenso nehmen die sekundären Arsinoxyde Halogen auf unter Übergang in die Oxychloride.

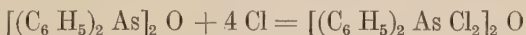
Aus Diphenylarsinchlorür entsteht so durch Einwirkung von trockenem Chlor das Diphenylarsintrichlorid:



[*La Coste* und *Michaelis*⁴]. Mit Wasser geht dieses Trichlorid in Diphenylarsinsäure und Salzsäure über, beim trockenen Erhitzen auf 200° in Phenylarsinchlorür und Chlorbenzol:



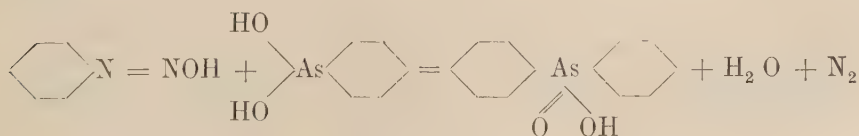
Diphenylarsinoxyd liefert mit Chlor Diphenylarsinoxychlorid [*La Coste* und *Michaelis*⁴].



Behandelt man die sekundären Arsintrichloride oder Oxychloride mit Wasser oder Alkalien, so gehen sie in sekundäre Arsinsäuren über. *Michaelis*²) erhielt so durch Erhitzen von Diphenylarsintrichlorid die Diphenylarsinsäure, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{AsO} \cdot \text{OH}$ (Phenylkakodylsäure). Man kann auch, statt vom Trichlorid auszugehen, das Diphenylarsinchlorür in wässriger Suspension mit Chlor behandeln [*Michaelis*⁵].

Diphenylarsinsäure ist eine einbasische Säure, bildet aber auch — und hierin zeigt sie sich als ein Analogon der Kakodylsäure — mit 1 Molekül Mineralsäure ein Salz (*Grignard* und *Rivat*). Ihre Giftigkeit ist nach *Schulz* recht erheblich.

Die von *Bart* aufgefundene Synthese aromatischer Arsinsäuren aus Diazoverbindungen läßt sich auch zur Gewinnung sekundärer Arsinsäuren benutzen. *Bart* hat z. B. durch Einwirkung von phenylarsiniger Säure auf Benzoldiazohydrat die Diphenylarsinsäure hergestellt:



Das *Bartsche* Verfahren gestattet, Diarylarsinsäuren in größerem Maßstabe zu gewinnen. Sie lassen sich wegen ihrer Schwerlöslichkeit leichter isolieren als die Monoarylarsinsäuren. In therapeutischer Beziehung haben diese sekundären Säuren keine Bedeutung.

Über Darstellung siehe auch *Paris* und *Perrier*, F.P. 440128.

Dibenzylarsinsäure, $(C_6H_5 \cdot CH_2)_2 \cdot AsO \cdot OH$, ist durch Einwirkung von metallischem Natrium auf ein Gemisch von Benzylchlorid und Arsen-trichlorid erhältlich (*Michaelis* und *Paetow*).

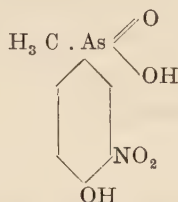
4,4'-Diamino-diphenylarsinsäure, $(NH_2 \cdot C_6H_4)_2 \cdot AsO \cdot OH$, wurde von *Benda*¹) als Nebenprodukt bei der Darstellung der Arsanilsäure aufgefunden (siehe auch *Pyman* und *Reynolds*, *Fargher*, *Breinl* und *Nierenstein*).

4,4'-Dioxydiphenylarsinsäure wurde zuerst von *Benda*¹) dargestellt (vgl. auch *Jacobs* und *Heidelberger*, *Paris* und *Perrier*, F.P. 440128, sowie *Fargher*, der auch eine 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-diphenylarsinsäure erhielt).

3,3'-Dinitro-4,4'-diamino-diphenylarsinsäure: *Fargher*, *Lieb* und *Wintersteiner*.

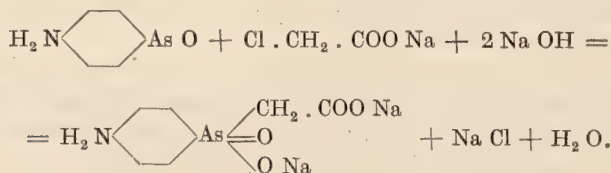
Phenylmethylarsinsäure: *Bertheim*⁸).

3-Nitro-4-oxyphenyl-methyl-arsinsäure



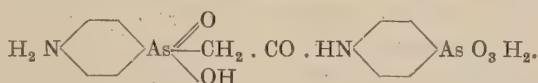
gewann *Bertheim*⁸) durch Einwirkung von Jodmethyl auf 3-Nitro-4-oxyphenylarsinoxyd in methylalkoholischem Kali.

Ehrlich und *Bertheim*⁵) erhielten durch Einwirkung von Chloressigsäure auf 4-Amino-phenylarsinoxyd bei Gegenwart von Alkali die 4-Amino-phenyl-arsin-essigsäure.

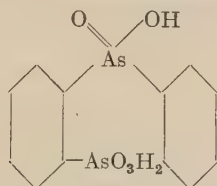


Die beiden letzten Methoden stellen eine Erweiterung der schon erwähnten *Meyerschen* Reaktion dar, die auf der Alkylierung der arsenigen Säure beruht.

Nach dem gleichen Verfahren haben *Quick* und *Adams* mehrere aliphatisch-aromatische sekundäre Arsinsäuren gewonnen, darunter z. B. das Einwirkungsprodukt von Chloracetarsanilsäure auf p-Aminophenylarsin oxyd:



Diphenylarsinsäure-o-arsinsäure



wurde von *Kalb* durch Einwirkung von Phenylarsin oxyd-natrium auf diazotierte o-Arsanilsäure dargestellt und zur Gewinnung des Arsanthrens (S. 444) benutzt.

Die sekundären Arsinsäuren Phenarsazinsäure und Arsanthrensäure sind bei den Verbindungen mit ringförmig gebundenem Arsenatom zu finden (S. 443, 445).

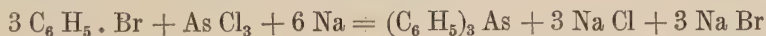
Dicampherarsinsäure ($C_{10}H_{15}O_2$).AsO.OH, S. 442.

Weitere Literatur über sekundäre Arsenverbindungen: *La Coste*²⁾, *La Coste* und *Michaelis*⁴⁾, *Dehn* und *Mc. Grath*, *Dehn* und *Wilcox*, *Kalb*, *Michaelis*²⁾, *Michaelis* und *Paetow*, *Michaelis* und *Schulte*, *Michaelis* und *Weitz*, *Pyman* und *Reynolds*, *Steinkopf* und *Schwen*¹⁾, *Winmill*, *Bart* (D.R.P. 254345), *Paris* und *Perrier* (F.P. 440128), *Poulenc* (D.R.P. 362988), *Christiansen*⁵⁾.

Tertiäre und quartäre aromatische Arsenverbindungen.

Gemischte aliphatisch-aromatische Verbindungen entstehen bei Einwirkung von Zinkalkylen oder Magnesiumhalogenalkylen auf primäre oder sekundäre Arsinchlorüre [*Michaelis*⁴⁾ ⁵⁾, *Winmill*, *Michaelis* und *Link*].

Rein aromatische tertiäre Arsine hat *Michaelis*⁵⁾ durch Einwirkung von metallischem Natrium auf ein Gemisch von Arsentrichlorid mit Halogenaryl dargestellt nach folgender Gleichung:



Wieland gelang die Synthese von Triphenylarsin nach der Methode von *Friedel-Crafts*, indem er bei Gegenwart von viel Aluminiumchlorid Benzol und Arsentrichlorid aufeinander einwirken ließ. Als Nebenprodukte entstanden Diphenylarsinchlorid und Phenylarsindichlorid (siehe diese).

Eine interessante Bildungsweise des Triphenylarsins fand *Wieland* in der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Diphenylarsinsäure.

Weitere Bildungsweisen: *La Coste* und *Michaelis*³⁾ ⁴⁾, *Michaelis* und *Schulte*, *Pfeiffer*, *Sachs* und *Kantorowicz*, *Michaelis* und *Loesner*, *Michaelis* und *Reese*, *Morgan* und *Vining*, *Pope* und *Turner*, *Philips*, *Paris* und *Perrier*, F.P. 504735.

Triphenylarsin kristallisiert in farblosen Blättchen. Es bildet mit Quecksilberchlorid und Platinchlorid-Chlorwasserstoffsäure Doppelsalze. Halogene werden zu Triphenylarsin-dihalogeniden, $(C_6H_5)_3AsHlg_2$, addiert, Jod auch unter Bildung eines Perjodides, $(C_6H_5)_3AsJ_4$ [*La Coste*²), *La Coste* und *Michaelis*⁴), *Lettermann*, *Michaelis*⁵), *Michaelis* und *Paetow*, *Michaelis* und *Loesner*, *Winmill*, *Burrows* und *Turner*, *Steinkopf* und *Schwen*¹)].

Analyse: *Fleury*.

Jodmethyl wird addiert unter Bildung einer quartären Arsinverbindung, des Triphenyl-methyl-arsoniumjodides



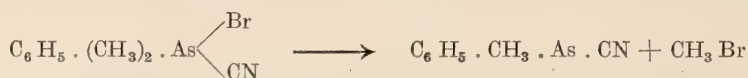
[*Michaelis*⁵)].

In dieser Verbindung liegt das Salz einer Arsoniumbase vor, die in ihrem Aufbau den Ammoniumbasen vollständig entspricht. Die Arsoniumbase kann durch Behandeln des Jodides mit Silberoxyd im freien Zustande erhalten werden. Sie reagiert stark alkalisch und zieht Kohlensäure aus der Luft an.

Ebenso wie Halogenalkyl wird auch Chloressigsäure zu Verbindungen addiert, deren Anhydride den Betainen entsprechen [*La Coste* und *Michaelis*⁴), *Michaelis*⁵)].



Bromcyan reagiert mit tertiären Arsinen unter Bildung von Additionsprodukten, die bei höherer Temperatur eine Spaltung erleiden (*Steinkopf* und *Schwen*, *Steinkopf*, *Donat* und *Jaeger*), z. B.:



Diese Reaktionen finden ihre Analogie bei den tertiären Aminen.

Arsoniumsalze treten mit Jodoform zu Additionsverbindungen zusammen [*Steinkopf* und *Schwen*⁷)].

Eine interessante Reaktion findet statt, wenn Triphenylarsin mit Phosphor auf 300° erhitzt wird. Der Phosphor verdrängt das Arsen unter glatter Bildung von Triphenylphosphin und elementarem Arsen (*Krafft* und *Neumann*).

4,4',4''-Triamino-triphenylarsin wurde von *Ehrlich* und *Berthelm*⁵) durch kurzes Erhitzen von 4-Aminophenylarsinoxid (S. 385) mit Wasser und 2 Mol. Salzsäure (D. 1,12) erhalten.

Tertiäre Arsine mit substituierten Kohlenwasserstoffresten sowie gemischte aromatisch-aliphatische Arsine wurden von folgenden Autoren dargestellt: *La Coste*²), *Berthelm*⁷), *La Coste* und *Michaelis*⁴), *Michaelis* und *Köhler*, *Michaelis* und *Schulte*, *Ehrlich* und *Berthelm*⁵), *Michaelis*⁵), *Michaelis* und *Rabinerson*, *Michaelis* und *Weitz*, *Philips*, *Michaelis* und *Link*, *Dehn*, *Holle*, *Michaelis* und *Paetow*, *Mannheim*, *Lettermann*, *Partheil*, *Amort* und *Gronover*, *Burrows* und *Turner*, *Steinkopf* und *Wolfram*, *Morgan* und *Micklethwait*, *Steinkopf* und *Schwen*¹), *Winmill*.

In diese Gruppe gehören auch die früher erwähnten gemischten Arsoniumverbindungen, bei denen die theoretisch mögliche, optisch aktive Form neuerdings von *Burrows* und *Turner*³) in Form von Phenyl-

α -naphthyl-benzyl-methyl-arsonium-d- α -bromcampher-sulfonat isoliert werden konnte.

Fettaromatische tertiäre Arsine sind beschrieben von: *La Coste* und *Michaelis*, *Michaelis*, *Michaelis* und *Link*, *Michaelis* und *Schulte*, *Winmill*, *Steinkopf* und *Schwen*, *Burrows* und *Turner*.

Bei Einwirkung von Wasser auf die tertiären Arsindihalogenide wird ein Halogen durch Hydroxyl ersetzt. Es entstehen Oxyhalogenide, z. B. Triphenylarsin-oxychlorid, $(C_6H_5)_3AsCl(OH)$ [*Michaelis*⁵], das nach Untersuchungen von *Kobert* relativ ungiftig ist und unverändert durch den Harn ausgeschieden wird. Über Spaltung bei höherer Temperatur, siehe *Steinkopf* und *Schwen*⁶).

Bei Behandlung der tertiären Arsindihalogenide mit Alkalien werden beide Halogenatome durch Hydroxyle verdrängt. Die so entstehenden tertiären Arsinhydroxyde gehen beim Erwärmen oder auch über Schwefelsäure unter Wasserabspaltung in die tertiären Arsinoyde über, die man auch als tertiäre Arsinsäuren ansehen kann.

*La Coste*²), *La Coste* und *Michaelis*⁴), *Lettermann*, *Michaelis*⁵), *Michaelis* und *Pactow*, *Morgan* und *Micklethwait*²), *Philips*.

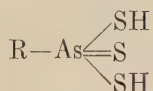
Trinitrotriphenylarsinsäure: *Bart*, D.R.P. 254345.

Tricamphorylarsinsäure: *Morgan* und *Micklethwait*.

Am Arsen geschwefelte Derivate aromatischer Arsenverbindungen

bilden sich leicht durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkalien auf die entsprechenden Sauerstoffverbindungen.

Aus den Arsinsäuren entstehen primär Aryl-trithio-arsinsäuren

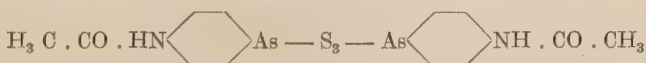


die in Form ihrer Salze isoliert wurden. Im freien Zustande verlieren sie Schwefelwasserstoff, und es entstehen entweder Aryl-arsin-disulfide, $R-AsS_2$, oder, indem aus 2 Molekülen Trithio-arsinsäure 1 Molekül Schwefelwasserstoff und 1 Atom Schwefel austritt, Arylarsin-sesquisulfide [*Michaelis* und *Schulte*, *Schulte*, *Michaelis*⁵), *Dehn* und *Mc. Grath*, *Michaelis* und *Loesner*]:

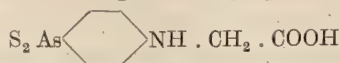


Die Arsindisulfide und -sesquisulfide sind kristallisierende Substanzen, die sich in Schwefelalkalien zu Sulfosalzen lösen.

Aus dem Arsacetin wird in ammoniakalischer Lösung mit Schwefelwasserstoff das 4-Acetamino-phenyl-arsin-sesquisulfid gewonnen, dessen Toxizität höher ist als die des Arsacetins (*Launoy*, Höchst, D.R.P. 205617):



In demselben Patent ist das p-Phenylglycinar-sindisulfid



beschrieben, im D.R.P. 253757 (Höchst) das 3-Nitro-4-oxy-phenylarsin sesquisulfid und ein Schwefelderivat der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure.

Arsinsulfide

vom Typus $\text{C}_6\text{H}_5\text{---As S}$

werden durch Behandeln der Arsinoxyde mit Schwefelwasserstoff als weiße Niederschläge erhalten, die sich leicht in gelbem Schwefelammonium lösen.

Literatur: *Bertheim*¹⁾, *Lettermann*, *Michaelis*⁵⁾, *Michaelis* und *Loesner*, *Michaelis* und *Rabinerson*, *Michaelis* und *Schulte*, *Mroczkowski*, Höchst, D.R.P. 205617, 253757.

Tertiäre Arsinsulfide wurden ebenfalls dargestellt: *La Coste* und *Michaelis*⁴⁾, *Letterman*, *Michaelis*⁵⁾, *Michaelis* und *Paetow*, *Philips*.

Die den Arsinsulfiden analog gebauten Selenide und Telluride werden nach D.R.P. 269699 und 269700 (Höchst) erhalten, indem man Selen- oder Tellurwasserstoff auf Arsinoxyde einwirken läßt.

Arsenverbindungen mit komplizierteren Ringsystemen.



Biphenyl-p-arsinoxyd

Biphenyl-p-arsindichlorid, -arsintetrachlorid: *Lettermann*, *H. Schmidt*²⁾.

Biphenyl-p-arsinsäure, $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_4) \cdot \text{As O}_3\text{H}_2$: *Lettermann*, *Bart*¹⁾, *H. Schmidt*²⁾.

Tribiphenylarsin, $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_4)_3\text{As}$, Tribiphenylarsinoxyde, -halogenide, -sulfid: *Lettermann*.

Arsenobiphenyl: *Lettermann*.

α -Naphthylarsindichlorid:



wurde von *Kelbe* aus Quecksilber- α -dinaphthyl und Arsen-trichlorid (vgl. *Steinkopf* und *Mieg*), von *Michaelis* und *Schulte* aus α -Trinaphthylarsin und Arsen-trichlorid dargestellt.

β -Naphthylarsindichlorid: *Michaelis* und *Schulte*.

α -Naphthylarsinoxyd: *Michaelis* und *Schulte*

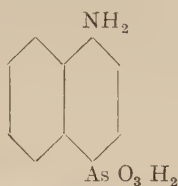
β -Naphthylarsinoxyd: *Michaelis*⁵⁾.

α -Naphthylarsinsäure: *Kelbe*, *Steinkopf* und *Mieg*, *Hill* und *Balls*.

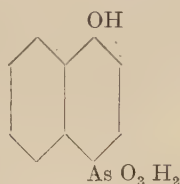
β -Naphthylarsinsäure: *Michaelis*.

α -Naphthylarsinsäure-monosulfosäure: *Hill* und *Balls*.

4-Nitro-naphthylarsinsäure: *Andrejew*.

4-Amino-naphthyl-1-arsinsäure oder α -Naphthylamin-arsinsäure

entsteht bei der Arsenierung des α -Naphthylamins (*Benda und Kahn, O. und R. Adler, W. Adler, D.R.P. 205775, Höchst, D.R.P. 219210, Boon und Ogilvie, Andrejew*).

4-Oxynaphthyl-1-arsinsäure, α -Naphtholarsinsäure

bildet sich beim Verkochen der diazotierten α -Naphthylaminarsinsäure (*O. und R. Adler, W. Adler, D.R.P. 205775*).

1,1'- und 2,2'-Arsenonaphthalin: *Michaelis*⁵⁾, *Michaelis und Schulte*.

4,4'-Diamino-1,1'-arsenonaphthalin: *Andrejew*.

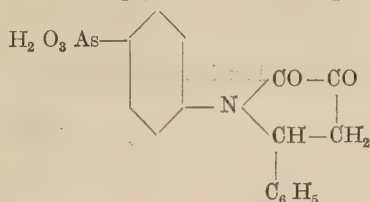
Diamino-dioxy-arsenonaphthalin: *Andrejew*.

Tri- α -naphthylarsin, Tri- β -naphthylarsin, sowie Halogenide, Oxyde und Sulfide: *Michaelis*⁵⁾, *Lettermann*.

Pyrrolderivate.

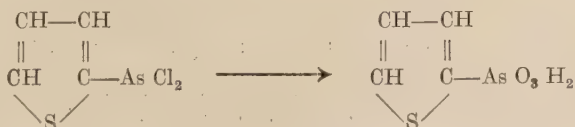
Dimethylphenylpyrrol-arsinsäure, Ikterogen: S. 371.

2-Phenyl-4,5-diketopyrrolidin-1-phenyl-p-arsinsäure



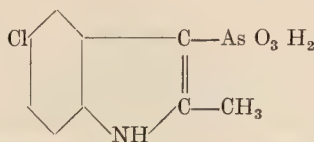
wurde von *Johnson und Adams* durch Kondensation von Arsanilsäure mit Brenztraubensäure und Benzaldehyd erhalten. Das Produkt war früher von denselben Verfassern als 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure-6-arsinsäure beschrieben worden.

Arsenverbindungen des Thiophens wurden durch Behandlung von Mercuridithienyl mit Arsentrichlorid von *Finzi* sowie von *Steinkopf* und *Bauermeister* dargestellt:

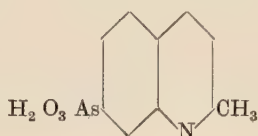


Nach *Finzi* liefern in der Thiophenreihe die Methoden von *Béchamp* und *Bari* kein Ergebnis. Nitro- und Aminoderivate: *Finzi* und *Furlotti*.

Arsinsäuren der Indolreihe werden nach *Boehringer* (D.R.P. 240793) durch Behandeln von Indolen mit konzentrierter wässriger Arsensäure in der Wärme erhalten. Auch solche Indole, die im Benzolkern in Parastellung zum Stickstoff substituiert sind, liefern leicht Arsinsäuren. Hieraus ist zu folgern, daß der Arsensäurerest in den Pyrrolkern eintritt. Als Beispiel sei die 2-Methyl-5-chlorindol-3-arsinsäure angeführt:

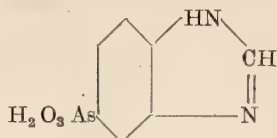


Die Einführung von Arsen in den Chinolinkern gelang nicht auf direktem Wege, doch konnten *Fränkel* und *Löwy* nach der *Döbner-Millerschen* Reaktion aus Arsanilsäure und 2 Molekülen Acetaldehyd eine Chinaldinarsäure



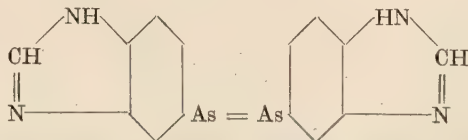
synthetisch gewinnen. Bei Anwendung der *Skraupschen* Synthese wird dagegen Arsensäure abgespalten.

Durch Einwirkung von Ameisensäure auf 3,4-Diaminophenyl-arsinsäure erhielten *Baxter* und *Fargher* Benzoldiazol-arsinsäure



und deren Homologe.

Durch Reduktion der Benzodiazolarsinsäure zum 5,5-Arseno-1,3,1',3'-benzodiazol



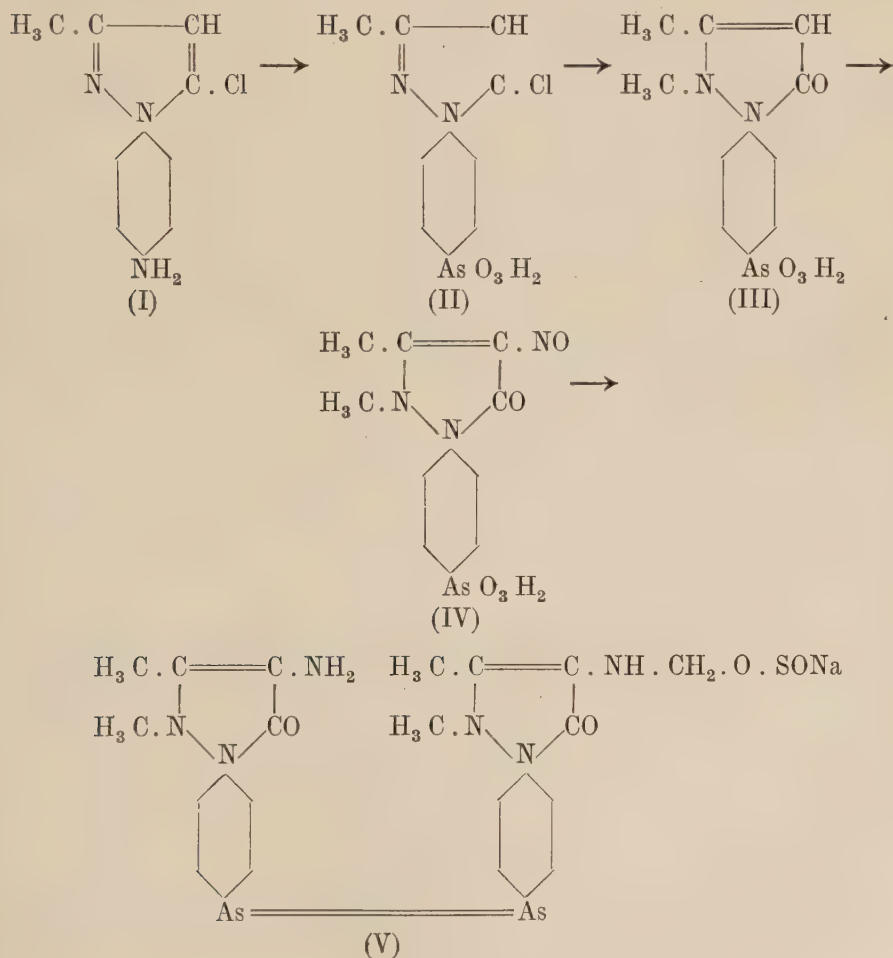
hofften *Baxter* und *Fargher* ein Präparat zu erhalten, dessen Chlorhydrat so schwach sauer reagiere, daß es, im Gegensatz zu Salvarsan, direkt in wässriger Lösung klinisch anwendbar wäre. Die Acidität erwies sich jedoch für intravenöse Injektion als zu groß.

Arsenverbindungen der Pyrazolonreihe

sind in dem D.R.P. 313320 (Höchst) beschrieben. Von besonderer Bedeutung ist das von *Streitwolf* dargestellte amino-arseno-antipyrin-monomethylsulfoxylsaure Natrium oder 4-Arsenodi-(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon)-monomethylen-sulfoxylsaure Natrium

(Formel V), das unter dem Namen „Präparat Nr. 1495“, „Sulfoxylat salvarsan“ oder „Sulfoxylsalvarsan“ von *Kolle*, der durch biologische Versuche die therapeutischen Indikationen und biologisch-chemischen Eigenschaften erkannte, in die Therapie eingeführt wurde. Die wässrige Lösung dieses Präparates zeigt die wichtige Eigenschaft, nur wenig oxydabel bei Sauerstoffgegenwart, bei Luftabschluß haltbar zu sein. Die Darstellung kann auf zwei Wegen erfolgen: Man ersetzt im p-Amino-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol (I) die Aminogruppe nach dem Verfahren von *Bart* durch den Rest der Arsensäure (II), führt durch Behandeln mit Dimethylsulfat in Antipyrinarsinsäure (III) über und gewinnt über das Nitrosoderivat (IV) die obengenannte Verbindung.

Ein zweiter, von *Benda* bereits 1907 gezeigter Weg, beruht auf der Kondensation von Azetessigester mit Phenylhydrazin-arsinsäure, die zum p-Arsinsäure-1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon führt.



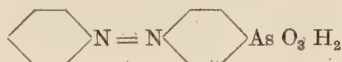
Die im Handel befindlichen Präparate enthalten einen Zusatz von Zucker oder von Zucker und Jodkalium.

Carbaminsäurederivat: Höchst D. R. P. 360424.

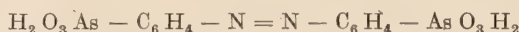
Durch Zusatz von Methylsulfoxylaten von Aminverbindungen, beispielsweise der Aminophenole oder der Anthranilsäure, wird die Giftigkeit des Sulfoxylatsalvarsans sowie anderer Arsenobenzolderivate erheblich herabgesetzt (Höchst, D.R.P. 375791).

Ausscheidung: *Bernstein, Wechselmann, Lockemann und Ulrich.* Sulfoxylsalvarsan kreist, wie *Wechselmann, Lockemann und Ulrich* fanden, verhältnismäßig sehr lange im Blut. Am dritten Tage nach der Einspritzung waren noch 69 % des Arsens im Blute enthalten.

Azobenzol-p-Arsinsäure (Karrer²):



Azobenzol-o-o-diarsinsäure



wurde von *Kalb* als Nebenprodukt bei der Darstellung der Diphenylarsinsäure-o-arsinsäure (S. 433) gewonnen.

Azobenzol-m-m-diarsinsäure: *Lieb.*

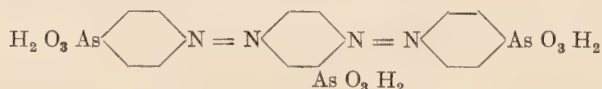
Azobenzol-p-p-diarsinsäure: *Karrer².*

Disazobenzol-p-p-diarsinsäure:



Karrer².

Disazobenzoltriarsinsäure:



Karrer².

Azoxybenzol-p-p-diarsinsäure hat *Reitzenstein* aus Arsanilsäure mit Ferricyankalium dargestellt.

Azoxybenzol-tetrarsinsäure: *Lieb und Wintersteiner.*

Arsenhaltige Azofarbstoffe.

Azofarbstoffe aus Arsanilsäure: s. S. 372, sowie *Barrowcliff, Pyman* und *Remfry, Noetting*, Agfa (D.R.P. 212018, 212304, 216223, 222063), Höchst (D.R.P. 271271).

Aus p-Nitranilarsinsäure: *Benda³.*

Aus Nitroarsanilsäure und Nitroanisidinarsinsäure: *Benda⁹.*

Aus o-Arsanilsäure: *Benda⁵.*

Aus m-Arsanilsäure: *Benda⁴.*

Aus p-Phenylendiaminarsinsäure: *Benda⁴.*

Aus Triaminobenzolarsinsäure und Reduktionsprodukte: *Benda¹⁰.*, Höchst (D.R.P. 278421).

Aus m-Oxyphenylarsinsäure: *Benda⁷.*

Selenhaltige Azofarbstoffarsinsäuren: *Hottmann* (Schweiz.P. 62027).

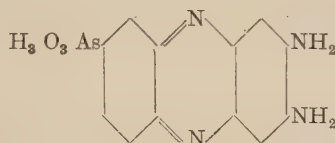
Azofarbstoffe, welche die Arsinsäure- oder Arsinoxydgruppe enthalten, kann man mit unterphosphoriger Säure zu den betreffenden Arsenoverbindungen reduzieren, ohne daß die Azogruppe dabei verändert wird (Höchst, D.R.P. 271271).

Stilbenarsinsäuren und Stilbenarsenoverbindungen: *Karrer*⁹⁾ (vgl. S. 417).

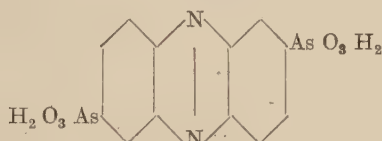
Indophenolarsinsäuren: *Benda*³⁾.

Phenazinarsinsäuren

hat *Karrer*³⁾ durch Kondensation von 3,4-Dinitrosophenyl-1-arsinsäure (S. 359) mit Dimethylanilin (blauer Farbstoff) und o-Phenylendiamin (roter Farbstoff) hergestellt, z. B.:



Eine Phenazin-2,7-diarsinsäure



soll nach *Barrowcliff*, *Pyman* und *Remfry* entstehen, wenn man Arsansilsäure in schwefelsaurer Lösung mit Ammoniumpersulfat erwärmt. Daß wirklich ein Derivat des Phenazins vorliegt, ist jedoch von den Autoren nicht bewiesen. (Untersucht von *Breinl* und *Nierenstein*.)

Akridinarsinsäuren.

Im D.R.P. 359447 (*Cassella-Benda*) ist eine aus Trypaflavin dargestellte Aminoakridinarsinsäure beschrieben, die eine überraschend geringe Giftigkeit aufweist.

Selenazinarsinsäuren.

*Karrer*¹²⁾.

Arsenhaltige Triphenylmethanfarbstoffe.

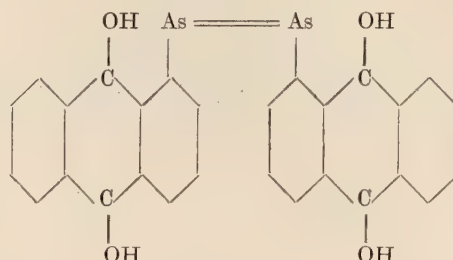
Durch Kondensation von Tetramethyldiaminobenzhydrol mit p-Oxyphenylarsinsäure hat *Benda*⁶⁾ auf Veranlassung von *Ehrlich*²⁾ einen arsenhaltigen Triphenylmethanfarbstoff dargestellt, der vollkommen einem sulfonierten Farbstoff entspricht. Auffallenderweise wirkt der Arsensäurerest entgiftend, bei gleichzeitigem Ausbleiben einer therapeutischen Beeinflussung.

Anthrachinonderivate.

Arsinsäuren der Anthrachinonreihe wurden von *Benda*¹³⁾ nach dem *Bartschen* Verfahren dargestellt. Sie sind zum Teil gut kristallisierte Verbindungen, von denen einige Farbstoffcharakter besitzen. Im Gegensatz zu den Arsin-

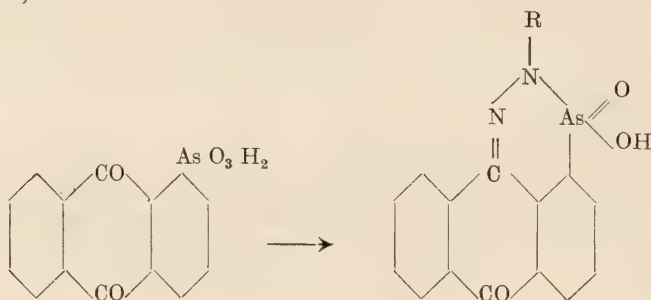
säuren der Benzolreihe liefern sie schon bei gewöhnlicher Temperatur mit Magnesia-mischung Niederschläge. Ihre Giftigkeit ist eine außerordentlich hohe und beruht auf der leichten, unter gewissen Bedingungen selbst in alkalischer Lösung erfolgenden Abspaltung des Arsensäurerestes.

Durch Reduktion der Anthrachinonarsinsäuren erhielt *Benda*¹³⁾ Anthrahydrochinon-arsenoverbindungen



die sich durch ihre, im Vergleich zu den Arsenoverbindungen der Benzolreihe besonders große Luftempfindlichkeit in wenig angenehmer Weise auszeichnen. Das hier als Beispiel angeführte Arseno-anthrahydrochinon löst sich in Natronlauge mit blut-roter Farbe und wird durch den Luftsauerstoff fast augenblicklich zu Anthrachinon-arsinsäure oxydiert, während in der Benzolreihe die Oxydation der Arsenoverbindung durch Luft nur bis zum Arsinoxid geht.

Die Anthrachinon- α -arsinsäure liefert mit Phenylhydrazin nach der Patentanm. F.42647 (Höchst) eine Verbindung mit ringförmig gebundenem Arsen (vgl. S. 443).

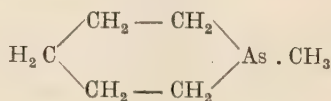


Dicampherarsinsäure $(C_{10}H_{15}O)_2 \cdot AsO \cdot OH$

wurde von *Morgan* und *Micklethwait* durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Natriumcampher in Toluol dargestellt.

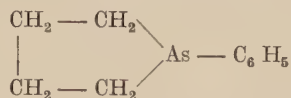
Arsenverbindungen mit ringförmig gebundenem Arsenatom.

Zappi erhielt durch Einwirkung von Methylarsin-dichlorid auf die Magnesium-verbindung des 1,5-Dichlorpentans ein Methyl-cyclo-pentamethylenarsin



dem er, da man es als ein Arsenanalogon des Piperidins auffassen kann, den Namen *Methylarsepedin* beilegte.

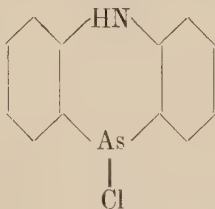
Gruettner und *Wiernik* haben aus der Magnesiumverbindung des 1,5-Dibrompentans und Phenylarsindichlorid das Cyclopentamethylen-phenylarsin, das nach *Zappi* als Phenyl-arsepedin zu bezeichnen wäre, sowie die Tolyilverbindung dargestellt (*Wiernik* und *Gruettner*, D.R.P. 313876). Aus 1,4-Dibrombutan entsteht ein Analoges des Pyrrolidins:



Einwirkung von Bromcyan: *Steinkopf* und *Wolfram*.

Hierher gehören auch die schon früher erwähnten Kondensationsprodukte aus Phenylhydrazin und Anthrachinonarsinsäuren (vgl. S. 442); Höchst, Anm. F. 42647).

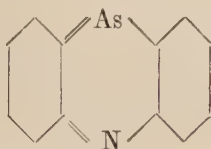
Nach dem D.R.P. 281049 (*Bayer*) gelangt man durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Diphenylamin zu einer Substanz folgender Konstitution,



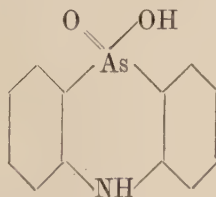
die als *Phenarsazinchlorid* zu bezeichnen ist.

Wieland und *Rheinheimer* haben, von diesem Präparat ausgehend, eine Reihe von interessanten Abkömmlingen dargestellt. Sie erhielten die Grundsubstanz,

das *Phenarsazin* selbst:

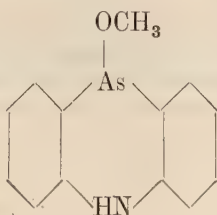


die *Phenarsazinsäure*:

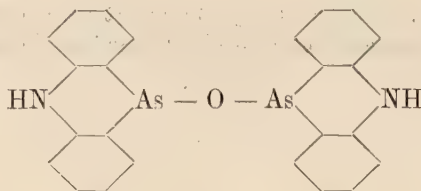


sowie Nitro- und Aminoderivate.

Das Phenarsazin wurde aus dem Methyläther



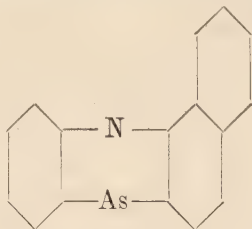
durch Erhitzen in siedendem Methyl-diphenylamin unter trockenem Kohlendioxyd in Form von orangeroten Kristallen gewonnen. Es zeigt die interessante Eigenschaft, an der Luft (!) unter Aufnahme von Wasser (!) sich sofort zu entfärben unter Übergang in das Arsinoxyd



Gegen Sauerstoff ist Phenarsazin beständig. Dagegen werden Alkohol, Amine, Chlorwasserstoff usw. überaus rasch addiert.

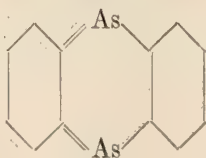
J. H. Schmidt gelangte durch Einwirkung von Arsen-trichlorid auf Anilin zu Phenarsazinderivaten.

Lewis und *Hamilton* haben aus Phenyl- α -nahtylamin und Arsen-trichlorid Derivate des γ -Benzophenarsazins



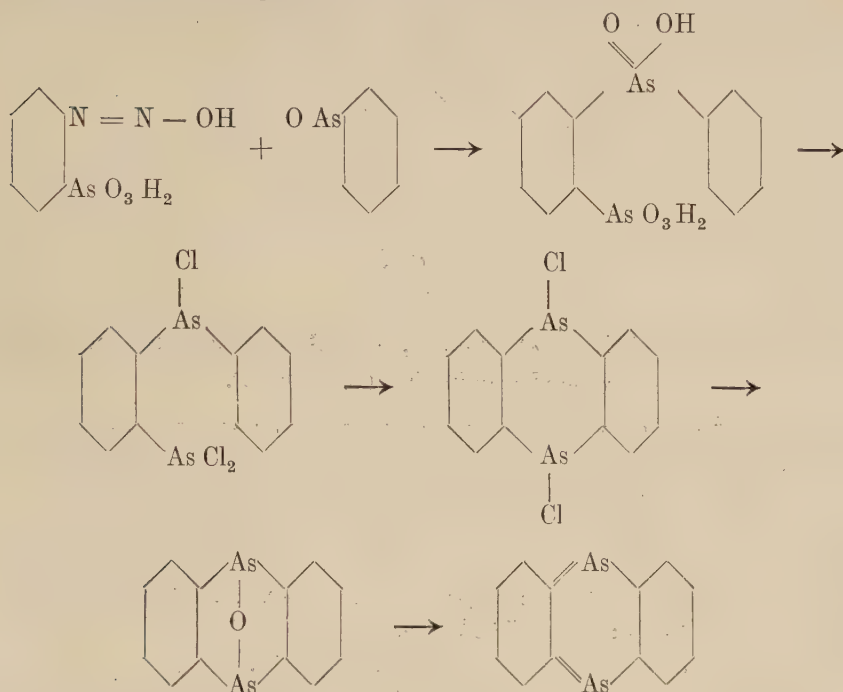
dargestellt.

Die Synthese des Arsanthrens oder Diphenylendiarsins

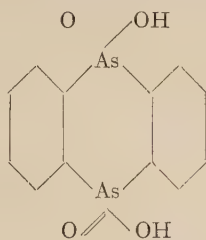


wurde von *Kalb* durchgeführt.

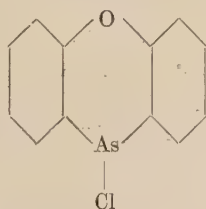
Sie verläuft in folgenden Phasen:



Wieland und Rheinheimer haben aus Arsanthren die Arsanthrensäure durch Oxydation mit Salpetersäure sowie deren Nitro- und Aminoderivate gewonnen.

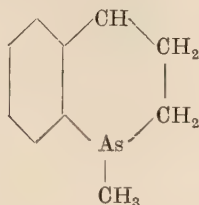


Derivate des Phenoxarsins wurden von Lewis, Lowry und Bergeim dargestellt. Phenoxarsinchlorid



wurde aus Diphenyläther und Arsenrichlorid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid gewonnen. Daraus ließen sich das Arsinoxyd, die Arsinsäure usw. darstellen.

Burrows und Turner stellten durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf γ -Phenyl-n-propyl-methylarsinchlorid ein As-Methyl-tetrahydro-arsinolin her:



Arsenhaltige organische Verbindungen, die Arsen nicht an Kohlenstoff gebunden enthalten (Ester usw.).

- Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, Isoamylester: *Crafts; Lang, Mackey und Gortner; Auger.*
- Glycerinester: *Schiff, Jackson, Pagel, Auger, Pictet und Bon.*
- Mannit-arsensäure: *Hoffmann-La Roche*, D.R.P. 279254.
- Essigsäure-arsensäure: *Pictet und Bon, Bayer*, Ö.P. 93325.
- Distearin-arsensäure: *Hoffmann-La Roche*, D.R.P. 287798.
- Lactarsensäure: *Bayer*, Ö.P. 93325.
- Oxalsäure-arsensäure (unbekannt): *Rosenheim.*
- Arsinosa-weinsäure und Salze, Arsenbrechweinstein: *Pelouze, Henderson und Ewing, Baudran, Sorger* (D.R.P. 208711), *Grossmann.*
- Arsen-citronensäure: *Henderson und Prentice, Sorger*, D.R.P. 208711.
- Äthoxydichlorarsin: *Mc. Kenzie und Wood.*
- Diisobutylamin-dichlorarsin: *Michaelis und Luxembourg.*
- Lecithin: *Wolfenstein* (D.R.P. 239073), *Hoffmann-La Roche*, D.R.P. 282611.
- Phenyl-, Benzyl-, Naphthylester: *Fromm, Lang, Mackey und Gortner, Pictet und Bon.*
- Brenzkatechin-arsensäure: *Weinland und Heinzler.*
- Guajacol-arsensäure: *Fourneau und Oechslin.*
- Pyrrogallol-arsensäure: *Sonn.*
- Gallussäure-arsensäure, Hexaoxybenzophenon-arsensäure: *Iljin, Biginelli.*
- Benzoessäure-arsensäure: *Pictet und Bon.*
- Dijodphenolsulfosäure-arsensäure: *Wolfenstein*, D.R.P. 239073.
- Arsenanilidodichlorid, Arsendianilidochlorid, Arsenanilidodimethyläther: *Anschütz und Weyer.*
- Diazoniumsalze und Arsentrichlorid: *Földi.*
- Arsenanilin-brechweinstein: *Yvon.*
- Phenyläthoxychlorarsin: *Mc. Kenzie und Wood.*
- Thiobenzoylarsin: *Raymann und Preis.*

Dibenzaldiphenylhydrazonarсенит: *Causse*.

Stovainester, arsenhaltige: *Fourneau* und *Oechslin*.

Chininester, arsenhaltige: *Fourneau* und *Oechslin*.

Arsenhaltige Eiweißverbindungen.

Chemische Fabrik Pfersee, D.R.P. 104496.

Dering, D.R.P. 261542.

Frank und *Laquer*, D.R.P. 133269.

Gnezda, D.R.P. 201370.

Klopfer, D.R.P. 214717.

Knoll, D.R.P. 135306, 135307, 135308, 135309.

Literaturverzeichnis.

- J. Abelin*¹⁾, Über eine neue Methode, das Salvarsan nachzuweisen. Münch. med. Wochenschr. **58**, 1002 (1911).
- ²⁾, Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr. **58**, 1771 (1911).
- ³⁾, Salvarsan im Blut nach intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr. **59**, 81 (1912).
- ⁴⁾, Über das Verhalten des Salvarsans und des Neosalvarsans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **75**, 317 (1914).
- ⁵⁾, Über die ω -Methylsulfonsäure der p-Aminophenylarsinsäure. Biochem. Zeitschr. **78**, 191 (1916).
- R. Adams* und *C. S. Palmer*, The reactions of the arsines, Preliminary paper. Condensation of primary arsines with aldehydes. Journ. Americ. chem. Soc. **42**, 2375 (1920). Siehe auch *Palmer* und *Adams*.
- O.* und *R. Adler*, Über primäre aromatische Arsinsäuren. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**, 931 (1908).
- Adrian* und *Trillat*, Composition et dosage volumétrique du méthylarsinate de sodium. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **134**, 1231 (1902).
- L. Anderson*, Salvarsandiglycosid. Chemistry and Ind. **42**, 55 (1923).
- N. Andrejew*, Einige Derivate der Naphthylarsinsäure. Journ. Russ. Phys.-Chem. Ges. **45**, 1980 (1913).
- A. Annoni*, Bereitung des Bariumkakodylats. Boll. Chim. Farm. **44**, 485 (1905).
- R. Anschütz* und *H. Weyer*, Über die Einwirkung von Anilin auf Arsenchlorür und Arsenbromür. Liebigs Ann. d. Chemie. **261**, 279 (1890).
- Arzt*, Neosalvarsanfälschungen. Wiener klin. Wochenschr. **33**, 541 (1920).
- A. Astruc*¹⁾, Procédé de dosage alcalimétrique du méthylarsinate disodique, ou arrhénal. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **134**, 660 (1902).
- ²⁾, Das Piperazinkakodylat. Bull. Soc. chim. de France [4], **19**, 392 (1917).
- A. Astruc* und *E. Baud*, Thermochimie et acidimétrie de l'acide monométhylarsinique. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **139**, 212 (1904).
- A. Astruc* und *H. Murco*, Über einige Kakodylverbindungen. Journ. Pharm. Chim. [6], **12**, 553 (1900).
- A. Aubry* und *E. Dormoy*, Sur un glucoside arsenical: le diglucosidodioxydiaminoarsénobenzène. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **175**, 819 (1922).

- V. Auger¹⁾, Über Glyceroarsensäure. Compt. rend. d. l'Acad. d. Sciences. **134**, 238 (1902).
- ²⁾, Alcoylation systématique de l'arsenic. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **137**, 925 (1903).
- ³⁾, Sur le méthylarsenic. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **138**, 1705 (1904).
- ⁴⁾, Neue Methoden zur Darstellung einiger organischer Arsenderivate. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **142**, 1151 (1906).
- ⁵⁾, Sur l'étherification de l'anhydride arsénieux par les alcools et le phénol. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences, **143**, 907 (1906).
- ⁶⁾, Action de l'arsenic amorphe sur les dérivés alcoylhalogénés. Compt. rend. de l'Académie d. Sciences. **145**, 808 (1907).
- ⁷⁾, Einwirkung der Alkalien auf die Mono- und Dimethylarsinsäuren und ihre Jodsubstitutionsprodukte. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **146**, 1280 (1908).
- V. Auger und Billy, Action des solutions organomagnésiennes sur les dérivés halogénés du phosphore, de l'arsenic et de l'antimoine. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **139**, 597 (1904).
- W. Autenrieth und H. Taege, Über Ausscheidung und Bestimmung des Salvarsans im Harn. Münch. med. Wochenschr. **69**, 1479 (1922).
- A. v. Baeyer, Über die Verbindungen des Arsens mit dem Methyl. *Liebigs Ann.* **107**, 257 (1858).
- M. Barrowcliff, F. L. Pymann und G. P. Remfry, Aromatic arsenic acids. Journ. Chem. Soc. London. **93**, 1893 (1908).
- H. Bart¹⁾, Über die Synthese aromatischer Arsinsäuren. *Liebigs Ann.* **429**, 55 (1922).
- ²⁾, Bildung aromatischer Arsinsäuren durch Umsetzung von Isodiazokörpern mit Arsenigsäureionen. *Liebigs Ann.* **429**, 103 (1922).
- ³⁾, Zwei neue Synthesen des 3,3'-Diamido-4,4'-dioxyarsenobenzols (sogenannte Salvarsanbase). *Liebigs Ann.* **429**, 113 (1922).
- L. Barthe, Antipyrin Cacodylate, Antipyrine Methylarsinate. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 1914, 348, 353. Bull. d. Sciences Pharmacol. **22**, 9 (1915).
- L. Barthe und A. Minet, Einwirkung der Kakodylsäure und Methylarsinsäure auf das Antimontrichlorid. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **148**, 1609 (1909).
- L. Barthe und R. Péry, Über die Ausscheidung und den toxikologischen Nachweis der Kakodylsäure. Journ. Pharm. Chim. [6], **13**, 209 (1901).
- E. Baud, Sur l'acide diméthylpyroarsinique. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **139**, 411 (1904).
- G. Baudran, Étude sur les émétiques. Ann. Chim. Phys. [7], **19**, 536 (1900).
- H. Bauer¹⁾, Über Resorcinarsäure und einige ihrer Derivate und Reduktionsprodukte. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **48**, 509 (1915).
- ²⁾, Über m-Aminophenolarsinsäuren und deren Reduktionsprodukte. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **48**, 1579 (1915).
- ³⁾, Kolloidchemische Studien in der Salvarsanreihe. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg Speyer-Hause. **8**, 45 (1919).
- G. P. Baxter, F. K. Bezenberger und C. H. Wilson, Die Dampfdrucke einiger Stoffe: Methylchlorarsin, Phenylchlorarsin, Diphenylchlorarsin und Arsentrichlorid. Journ. Americ. Chem. Soc. **42**, 1386 (1920).
- R. R. Baxter und R. G. Fargher, 1,3-Benzodiazole arsinic acids and their reduction products. Journ. Chem. Soc. London. **115**, 1372 (1919).

- A. *Béchamp*, Action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline. Bull. Soc. Chim. **5**, 518 (1863).
- De l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsénique. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **56**, 1172 (1863).
- B. *B. Beeson* und *P. G. Albrecht*, The elimination of arspheamin and neo-arspheamin in the urine. Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 51 (1922).
- L. *Benda*¹⁾, Über sekundäre aromatische Arsinsäuren. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**, 2367 (1908).
- ²⁾, Über o-Aminoarylarsinsäuren. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **42**, 3619 (1909).
- ³⁾, Über die p-Nitranilinarsinsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **44**, 3293 (1911).
- ⁴⁾, Über p-Phenylendiaminarsinsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **44**, 3300 (1911).
- ⁵⁾, o-Aminophenylarsinsäure (o-Arsanilsäure). Ber. **44**, 3304 (1911).
- ⁶⁾, Über Nitrooxyphenylarsinsäure ($\text{As O}_3 \text{H}_2 : \text{NO}_2 : \text{OH} = 1 : 3 : 4$). Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **44**, 3449 (1911).
- ⁷⁾, Über die 4-Amino-3-oxyphenyl-1-arsinsäure und deren Reduktionsprodukte. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **44**, 3578 (1911).
- ⁸⁾, Über die Nitrierung der Arsanilsäure. Ber. **45**, 53 (1912).
- ⁹⁾, Über o-Anisidinarsinsäure und einige ihrer Derivate. Ber. **47**, 995 (1914).
- ¹⁰⁾, Über die Reduktion der 3,5-Dinitro-4-aminophenyl-1-arsinsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **47**, 1316 (1914).
- ¹¹⁾, *Paul Ehrlich* als Chemiker. Naturwissenschaften. **2**, 268 (1914).
- ¹²⁾, Organische Arsenverbindungen. Enzyklopädie der technischen Chemie. Herausgegeben v. *F. Ullmann*. Berlin und Wien 1914. **1**, 580.
- ¹³⁾, Über Arsenverbindungen der Anthrachinonreihe. Journ. f. prakt. Chemie. [2], **95**, 74 (1917).
- L. *Benda* und *A. Berthelm*, Über Nitrooxyarylarsinsäuren. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **44**, 3445 (1911).
- L. *Benda* und *R. Kahn*, Über einige Homologe und Derivate der Arsanilsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**, 1672 (1908).
- E. *Bernstein*, Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Neosalvarsan, Sulfoxylatsalvarsan und Silbersalvarsan durch die Niere und die Beziehungen zur Depotwirkung. Arch. f. Derm. u. Syph. **135**, 55 (1921).
- H. *Bergmann*, Arsenspeicherung und Ausscheidung nach Einverleibung von Salvarsan-serum- und Salvarsanwasserlösungen. Biochem. Zeitschr. **90**, 348 (1918).
- A. *Berthelm*¹⁾, Eine isomere Aminophenylarsinsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**, 1655 (1908).
- ²⁾, Diazophenylarsinsäure und ihre Umwandlungsprodukte. Ber. **41**, 1853 (1908).
- ³⁾, Über halogenierte p-Aminophenylarsinsäuren. Ber. **43**, 530 (1910).
- ⁴⁾, Derivate des p-Aminophenylarsinoxyds. Ber. **44**, 1070 (1911).
- ⁵⁾, Nitro- und Aminoarsanilsäure. Ber. **44**, 3093 (1911).
- ⁶⁾, Zur Kenntnis methylierter Diaminodioxyarsenobenzole. Ber. **45**, 2130 (1912).
- ⁷⁾, Methylierende Spaltung von Arsenverbindungen. Ber. **47**, 274 (1914).
- ⁸⁾, Über sekundäre aliphatisch-aromatische Arsinsäuren und deren Reduktionsprodukte, speziell 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-diphenyldimethylarsin. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **48**, 350 (1915).
- ⁹⁾, Handbuch der organischen Arsenverbindungen. Stuttgart 1913 (*F. Enke*).
- A. *Berthelm* und *L. Benda*, Die Konstitution der isomeren Aminophenylarsinsäure und der *Michaelisschen* Nitrophenylarsinsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **44**, 3297 (1911).

- R. Bertrand*, Herstellung von kakodylsaures Natrium und Strychninsulfat enthaltenden Lösungen für subcutane Injektion. *Bull. Sciences Pharmacol.* **26**, 407 (1920).
- J. Berzelius*, Jahresberichte. **21**, 503 (1842).
- P. Biginelli*¹⁾, Composizione e costituzione chimica del gas arsenicale delle tappezzerie. *Atti R. accad. dei Lincei Roma*. [5], **9**, II, 210, 242 (1900).
- ²⁾, Composizione e costituzione chimica del tannino artificiale. *Gaz. chim. ital.* **39**, II, 268 (1909).
- A. Binz*¹⁾, Zur Kenntnis des Silbersalvarsannatriums (I). *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg Speyer-Hause.* **7**, 43 (1919).
- ²⁾, Zur Geschichte des Neosalvarsans. *Klin. Wochenschr.* **2**, 259 (1923). *Zeitschr. f. angew. Chemie.* **36**, 551 (1923).
- A. Binz, H. Bauer und A. Hallstein*¹⁾, Zur Kenntnis des Silbersalvarsannatriums (II). *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg Speyer-Hause.* **8**, 25 (1919).
- ²⁾ Zur Kenntnis des Silbersalvarsannatriums (IV). *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg Speyer-Hause.* **9**, 5 (1919).
- ³⁾ Zur Kenntnis des Silbersalvarsans. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **53**, 416 (1920).
- A. Binz und H. Bauer*, Über die Einwirkung von Sublimat auf Salvarsan und Neosalvarsan. *Zeitschr. f. angew. Chemie.* **34**, 261 (1921).
- A. Binz und E. Holzapfel*, Derivate des Hydrosulfamins. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **53**, 2017 (1920).
- A. Binz und W. H. Ludwig*, Über isomere Silbersalvarsane (2. Mitteilung über Arsenometallverbindungen). *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **55**, 3826 (1922).
- W. H. Bloemendal*, Arsen im tierischen Organismus. *Arch. d. Pharmazie.* **246**, 599 (1908).
- F. Blumenthal*¹⁾, Über die Anwendung des Atoxyls in der inneren Medizin. *Med. Klin.* **3**, 319 (1907).
- ²⁾, Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl. *Münch. med. Wochenschr.* **54**, 1262 (1907).
- ³⁾, Über den Nachweis und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn. *Deutsche Med. Wochenschr.* **34**, 2266 (1908).
- ⁴⁾, Atoxyl. IV. Mitteilung. *Biochem. Zeitschr.* **28**, 91 (1910).
- F. Blumenthal und F. Herschmann*, Atoxyl- und Anilinvertgiftung. *Biochem. Zeitschr.* **10**, 240 (1908).
- Biochemische Untersuchungen über die p-Jodphenylarsinsäure. *Biochem. Zeitschr.* **12**, 248 (1908).
- F. Blumenthal und E. Jacoby*, Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl. *Med. Klin.* **3**, 1365 (1907).
- Über Atoxyl. III. Mitteilung. *Biochem. Zeitschr.* **16**, 20 (1909).
- F. Blumenthal und E. Navassart*, Über Atoxyl. *Biochem. Zeitschr.* **32**, 380 (1911).
- E. Boecker*, Quantitative Versuche über das Verbleiben von chemotherapeutischen Mitteln in der Blutflüssigkeit behandelter Menschen und Tiere. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* **24**, 148 (1915).
- „Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut?“ *Klin. Wochenschr.* **2**, 259 (1923).
- Bohny und Fleissig*, Gefälschtes Neosalvarsan nebst Angabe der wichtigeren Identitätsreaktionen. *Schweiz. Apoth.-Ztg.* **58**, 521 (1920).
- P. Bohrisch und F. Kürschner*, Zur quantitativen Bestimmung des Arsens in organischen Substanzen, mit besonderer Berücksichtigung organischer Arsenverbindungen (Salvarsan usw.). *Pharm. Zentralhalle.* **52**, 1365 (1911).

- J. Ch. Bongrand*, Ausscheidung des Arsens während der Behandlung mit Organoarsenverbindungen. *Bull. d. Scienc. Pharm.* **18**, 152 (1912).
- Surla neutralisation des solutions de Chlorhydrate de dioxydiamino-arsenobenzène. *Journ. Pharm. Chim.* [7], **7**, 49 (1913).
- A. A. Boon und J. Ogilvie*, Einige Naphthalinderivate. *Pharm. Journ.* **47**, 129 (1919).
- P. Borgstrom und M. M. Dewar*, Tetraphenyldiarsine. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **44**, 2915 (1922).
- A. Bornstein*, Über das Schicksal des Salvarsans im Körper. *Deutsche med. Wochenschr.* **37**, 112 (1911).
- A. und A. Bornstein*, Über Salvarsan in der Milch. *Deutsche Med. Wochenschr.* **37**, 1520 (1911).
- J. Bougault*, Über eine Reaktion der Kakodylsäure und ihrer Salze. *Journ. Pharm. Chim.* [6], **17**, 97 (1903).
- Arrhenal (Natriummethylarsinat) und Atoxyl (Natriumanilarsinat), Reaktionen und Bestimmung. *Journ. Pharm. Chim.* [6], **26**, 13 (1907).
- J. Bouillot*, Über das saure Methylarsinat des Strychnins. *Journ. Pharm. Chim.* [7], **24**, 289 (1921); **25**, 92 (1922).
- G. Bredig*¹), Über die Affinitätsgrößen der Basen. *Zeitschr. f. physik. Chem.* **13**, 289 (1894).
- ²), Theorie der amphoterer Elektrolyte. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **37**, 4140 (1911).
- A. Breinl und M. Nierenstein*¹), Biochemical and Therapeutical Studies on Trypanosomiasis. *Ann. Trop. Med. Paras.* [6], **3**, 395 (1909).
- — ²), Zum Mechanismus der Atoxylwirkung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.* **1**, 620 (1909).
- — ³), Beiträge zur Kenntnis des Arsenophenylglycins. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.* **4**, 169 (1909).
- G. Bressanin*, Methode zum Nachweis und zur Bestimmung von Arsen in organischen Verbindungen. *Boll. Chim. Farm.* **50**, 727 (1911).
- C. Bruhns und H. Dittrich*, Zur Frage der intralumbalen Syphilisbehandlung: Inwieweit tritt bei intravenöser Salvarsaneinspritzung Arsen in den Liquor und das Gehirn über? *Deutsche med. Wochenschr.* **49**, 1082 (1923).
- Bülow*, Über die Einwirkung von Hg Cl₂ auf Salvarsan. *Münch. Med. Wochenschr.* **66**, 1099 (1919).
- E. Bürgi*, Über Tetramethylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **56**, 101 (1906).
- F. M. R. Bulmer*, Experimental research on the distribution and elimination of organic arsenic compounds after intravenous administration. *Journ. of pharmacol. and exper. Therapeutics.* **21**, 301 (1923).
- R. W. Bunsen*¹), Über eine Reihe organischer Verbindungen, welche Arsenik als Bestandteil enthalten. *Pogg. Ann.* **40**, 219 (1837); **42**, 145 (1837).
- ²), Arsen als Bestandteil organischer Verbindungen. *Liebigs Ann.* **24**, 271 (1837).
- ³), Alkarsin und einige daraus entstehende Verbindungen. *Liebigs Ann.* **31**, 175 (1839).
- ⁴), Untersuchungen über die Kakodylreihe. *Liebigs Ann.* **37**, 1 (1841); **42**, 14 (1842); **46**, 1 (1843).
- A. Burnashev*, Das Schicksal des Salvarsans im Körper. *Russky Wratsch.* **13**, 442 (1912).

- G. J. Burrows* und *E. E. Turner*¹⁾, Eine neue Art arsenhaltiger Verbindungen. Journ. Chem. Soc. London. **117**, 1373 (1920).
- — ²⁾, Einige Additionsverbindungen von Arsinen. Journ. Chem. Soc. London. **119**, 1448 (1921).
- — ³⁾, Versuche zur Darstellung von Verbindungen mit optisch aktivem Arsenatom. Journ. Chem. Soc. London. **119**, 426 (1921).
- Cadet de Gassicourt*, Suite d'expériences nouvelles sur l'encre sympathique de *M. Hellot* qui peuvent servir à l'analyse du Cobalt; et histoire d'une liqueur fumante, tirée de l'arsenic. Memoirs de Mathématique et de Physique. Présentés à l'Académie Royale des Sciences par divers savants et lus dans ses assemblées. **3**, 623 (1760).
- D. Caffarena*, Ausscheidung von 606 in menschlicher Milch. La pediatria. **20**, 295 (1914).
- A. Cahours*¹⁾, Recherches sur les combinaisons de l'arsenic avec le méthyle et l'éthyle. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **50**, 1022 (1860); *Liebigs Ann.* **116**, 364 (1860).
- ²⁾, Untersuchungen über die metallhaltigen organischen Radikale (Verbindungen des Arsens mit den Alkoholradikalen). *Liebigs Ann.* **122**, 192 (1862). Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **76**, 133, 748, 1383 (1873); **77**, 1403 (1873).
- A. Cahours* und *H. Gal*¹⁾, Recherches relatives à l'action des chlorures de platine, de palladium et d'or sur les phosphines et les arsines. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **71**, 208 (1870).
- — ²⁾ Untersuchungen über die Einwirkung der Chlorverbindungen des Platins, des Palladiums und des Goldes auf die Phosphine und Arsine. *Liebigs Ann.* **156**, 302 (1870).
- A. Cahours* und *Riche*¹⁾, Recherches sur de nouveaux radicaux organiques renfermant de l'arsenic. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **39**, 541 (1854).
- — ²⁾, Arsenmethyle. *Liebigs Ann.* **92**, 360 (1854).
- Candussio*, Beitrag zur Chemie der Sterilisation. Das Atoxyl. Boll. Chim. Farm. **48**, 556 (1909); Pharm. Post. **42**, 721 (1909).
- C. E. Carlson*, Über das verschiedene Verhalten organischer und anorganischer Arsenverbindungen Reagenzien gegenüber sowie über ihren Nachweis und ihre Bestimmung im Harn nach Einführung in den Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. **49**, 410 (1906).
- F. H. Carr*, Manufacture of lethal gases in Germany. Journ. Soc. Chem. Ind. **38**, 468 (1919).
- H. Causse*, Benzylidendiphenylhydrazine und ihre Derivate; Umwandlung dieser Verbindungen in Dibenzylidendiphenyltetrazol. Bull. Soc. Chim. Paris. [3], **17**, 480 (1897).
- E. Chabanier*, Die Derivate des Aminoarsenobenzols und ihre Farbe. Moniteurscient. [5], **13**, 102 (1923).
- H. C. Cheetham* und *I. H. Schmidt*, Eine erprobte Methode zur Herstellung primärer Arsanilsäuren. Journ. Amer. Chem. Soc. **42**, 828 (1920).
- W. G. Christiansen*¹⁾, Hypophosphorous acid preparation of Arsphenamine (3,3'-Diamino-4,4'-dihydroxy-arsenobenzene-dihydrochloride). Journ. Amer. Chem. Soc. **42**, 2402 (1920).
- ²⁾, Indirect Reduction of 3-Amino-4-hydroxy-phenylarsonic acid to arsphenamine. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 370 (1921).
- ³⁾, The relation between the mode of synthesis and toxicity of arsphenamine and related compounds. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 2202 (1921).

- W. G. Christiansen⁴), The sulfur content of arsphenamine and its relation to the mode of synthesis and the toxicity. I. Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 847 (1922). II; ebenda. **44**, 854 (1922); III. ebenda. **44**, 2334 (1922). IV. ebenda **45**, 1316 (1923).
- ⁵), Arsination of o-Cresol and m-Cresol. Journ. Amer. Chem. Soc. **45**, 800 (1923).
- ⁶), Observations on the properties of Arsphenamine (Salvarsan). Journ. Amer. Chem. Soc. **45**, 1807 (1923).
- ⁷), Some derivatives of Arsphenamine (Salvarsan). Journ. Amer. Chem. Soc. **45**, 2182 (1923).
- Citron, Nachweis von Salvarsan im Liquor cerebrospinalis. Ref: Allg. Med. Zentralztg. 1914, Nr. 22.
- J. B. Conant, Die Herstellung von Natrium-p-oxyphenylarsinat. Journ. Amer. Chem. Soc. **41**, 431 (1919).
- A. Contardi, Das D. M. (Diphenylchlorarsin). Giorn. chim. appl. **1**, 11 (1920).
- W. La Coste¹), Über Arsinobenzoesäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **13**, 2176 (1880).
- ²), Über Benzarsinsäuren und deren Derivate. Liebigs Ann. **208**, 1 (1881).
- W. La Coste und A. Michaelis¹), Über Mono- und Diphenylarsenverbindungen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **11**, 1883 (1878).
- — ²), Über Monotolylarsenverbindungen. Ber. **11**, 1888 (1878).
- — ³), Über Triphenylarsin und Derivate. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **11**, 1887 (1878).
- — ⁴), Über aromatische Arsenverbindungen. Liebigs Ann. **201**, 184 (1880).
- H. B. Corbitt, Die biologische Prüfung von Salvarsan und seinen Derivaten. Journ. Amer. Pharm. Assoc. **12**, 620 (1923).
- J. M. Crafts, Äther der Arsinsäuren. Bull. Soc. Chim. [2], **14**, 99 (1870). Journ. Pharm. [4], **13**, 242 (1871).
- F. Croner und E. Seligmann¹), Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Deutsche Med. Wochenschr. **33**, 995 (1907).
- — ²), Pharmakologische Untersuchungen mit Atoxyl. Med. Klin. **4**, 632 (1908).
- O. A. Dafert, Über die Einwirkung von Acetylen auf Arsenchlorid. Monatsh. f. Chemie. **40**, 313 (1919). Chem. Trade Journ. **65**, 331 (1920).
- Dalimier und Lévy-Franchel, Le 102 de Danysz dans le traitement de la syphilis maligne ou grave. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **162**, 440 (1916).
- J. Danysz¹), De l'emploi de quelques combinaisons médicamenteuses nouvelles dans le traitement des trypanosomiasés. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **157**, 644 (1913).
- ²), Composés de chlore de brome et de l'iode de dioxydiamidoarsenobenzol et d'argent. Compt. rend. **158**, 199 (1914).
- ³), Traitement des trypanosomiasés par des composés arsénicaux combinés avec des sels d'argent et d'antimoine (produits 88² et 102¹). Compt. rend. **159**, 452 (1914).
- ⁴), Essais de chimiothérapie. Combinaisons des sels d'argent et des composés arsénicaux dans le traitement des trypanosomiasés expérimentales et de la syphilis chez l'homme. Ann. Inst. Past. **28**, 238 (1914).
- ⁵), Les propriétés physicochimiques des produits du groupe des arsenobenzènes. Leurs transformations dans l'organisme. I et II. Ann. Inst. Past. **31**, 114, 483 (1917).
- E. DeFrance, Bemerkung über das Methylarsinat des Strychnins. Journ. Pharm. de Belgique, **4**, 365 (1922).
- W. M. Dehn¹), Primary arsines. Americ. Chem. Journ. **33**, 101 (1905).
- ²), Reactions of the arsines. Americ. chem. Journ. **40**, 88 (1908).

- W. M. Dehn und J. S. Mc. Grath, Arsonic and arsinic acids. Journ. Americ. Chem. Soc. **28**, 347 (1906).
- W. M. Dehn und B. B. Wilcox, Secondary arsines. Americ. Chem. Journ. **35**, 1 (1906).
- R. Duhot, Médication antichoc par le sérum glycosé concentré. Presse méd. de Paris **1921**, Nr. 6. Revue belge d'urologie et de dermato-syphiligraphie. **5**, 1 (1922).
- A propos de l'influence de la solution hyperglycosée sur l'augmentation du pouvoir spirillicide du salvarsan et sur les réactions cutanées et hépatiques. — Formule actuelle de la solution hyperglycoso-adrénalinée. Revue belge d'urologie et de dermato-syphiligraphie. **5**, 54 (1922).
- W. Dulière, Ein falsches Neosalvarsan. Journ. Pharm. de Belgique. **3**, 241 (1921).
- Über Galyl oder Tetraoxydiphosphaminodiarsenobenzol. Journ. Pharm. de Belgique. **3**, 837 (1921).
- J. B. Dumas, Über *Cadets* rauchende Flüssigkeit (Alkarsin). *Liebigs Ann.* **27**, 148 (1838).
- ²), Liqueur fumante de *Cadet* et ses dérivés ou série du cacodyle. Traité de Chimie. **5**, 182; **7**, 273 (1844).
- P. Duret, Nachweis, Bestimmung und Ausscheidung des Arsens im Urin. Compt. rend. Soc. d. Biol. **81**, 736 (1918).
- P. Ehrlich¹), Über die Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Med. Woche **1901**, Nr. 15.
- ²), Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **42**, 17 (1909).
- ³), Die Grundlagen der experimentellen Chemotherapie. Zeitschr. f. angew. Chem. **23**, 2 (1910).
- ⁴), Über Salvarsan. Münch. Med. Wochenschr. **58**, 2481 (1911).
- ⁵), Über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie mit besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen und deren Vermeidung. Zeitschr. f. Chemotherap. **1**, 1 (1912).
- ⁶), Address in Pathology on Chemotherapy. British Med. Journ. **1913**, 353.
- ⁷), Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. (Festschrift zum 60. Geburtstage des Forschers). Jena 1914.
- P. Ehrlich und A. Berthelm¹), Über p-Aminophenylarsinsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **40**, 3292 (1907).
- — ²), Zur Chemie des Atoxyls. Pharm. Zeitg. **52**, 361 (1907).
- — ³), Zur Geschichte der Atoxylformel. Med. Klin. **3**, 1298 (1907).
- — ⁴), Zur Diazoreaktion des Atoxyls. Chemik.-Ztg. **32**, 1059 (1908).
- — ⁵), Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate. I. Mitteilung: Über p-Aminophenylarsinoxyd. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **43**, 917 (1910).
- — ⁶), Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate. II. Mitteilung: Über p-p'-Diaminoarsenobenzol. Ber. **44**, 1260 (1911).
- ⁷), Über das salzsaure 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol und seine nächsten Verwandten. Ber. **45**, 756 (1912).
- P. Ehrlich und C. A. Herter, Über einige Verwendungen der Naphthochinonsulfosäure. Zeitschr. Physiol. Chem. **41**, 379 (1904).
- P. Ehrlich und S. Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910.
- P. Ehrlich und P. Karrer, Über Arseno-stibino- und Arseno-bismuto-Verbindungen. Ber. **46**, 3564 (1913).
- — Arsenometallverbindungen. Ber. **48**, 1634 (1915).
- E. Elove, Bestimmung von Sulfat in Neoarsphenamin. Journ. Ind. and Engin. Chem. **14**, 624 (1922).
- L. d'Emilio jun., Organisches Arsen in der Therapie. Boll. Chim. Farm. **41**, 633 (1902).

- H. Engleson*, Über die Bestimmung kleinster Arsenmengen in Harn, Blut und anderen Körperflüssigkeiten, nebst der Arsenbilanz bei Silbersalvarsanbehandlung. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* **111**, 201 (1920).
- Engwer*, Bemerkungen über den Wert der *Abelinschen* Salvarsanreaktion im Urin für die Therapie. *Münch. med. Wochenschr.* **64**, 446 (1917).
- J. Escallon*, Sur l'élimination du 606 dans les urines. *Lyon Médical* **119**, 377 (1912).
- A. J. Ewins*, The estimation of arsenic in organic compounds. *Journ. Chem. Soc. London* **109**, 1355 (1916).
- R. G. Fargher*¹⁾, Substituted phenylarsinic acids and their reduction products, and the estimation of arsenic in such compounds. *Journ. Chem. Soc. London* **115**, 982 (1919).
- ²⁾, Arsenic acids derived from guaiacol and veratrole; constitution of polyarsenides. *Journ. Chem. Soc. London* **117**, 865 (1920).
- R. G. Fargher* und *F. L. Pyman*, The composition of salvarsan. *Journ. Chem. Soc. London* **117**, 370 (1920).
- G. Favrel*, Darstellung des Arrhenals oder Natriummethylarsinats. *Bull. d. Scienc. Pharmacol.* **20**, 337 (1913).
- F. Fichter* und *E. Elkind*, Elektrochemische Versuche mit organischen Arsenverbindungen. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **49**, 239 (1916).
- F. Fichter*, Leitvermögen der Arsinsäuren (Berichtigung). *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **54**, 1280 (1921).
- C. Finzi*, Acidi arsenicali derivati dal tiofene. *Gazz. Chim. Ital.* **45**, II, 280 (1915).
- C. Finzi* und *V. Furlotti*, Acidi arsenicali derivati dal tiofene. *Gazz. Chim. Ital.* **45**, II, 290 (1915).
- Q. Fiori*, Identitätsreaktionen des Atoxyls. *Boll. Chim. Pharm.* **49**, 98 (1910).
- E. Fischer*, Über eine neue Klasse von aliphatischen Arsenverbindungen. *Liebigs Ann.* **403**, 106 (1914).
- E. Fischer* und *G. Klemperer*, Über eine neue Klasse von Lipoidarsenverbindungen. *Therap. d. Gegenwart.* **54**, 1 (1913).
- Th. Fischer* und *J. Hoppe*¹⁾, Das Verhalten organischer Arsenpräparate im menschlichen Körper. *Münch. Med. Wochenschr.* **56**, 1459 (1909).
- ²⁾, Das Verhalten des *Ehrlich-Hataschen* Präparates im menschlichen Körper. *Münch. med. Wochenschr.* **57**, 1531 (1910).
- W. Fischer* und *F. Zernick*, Weitere Beiträge zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. *Berliner klin. Wochenschr.* **48**, 1555 (1911).
- C. Fleig*, La toxicité du Salvarsan. *Paris* 1914.
- P. Fleury*, Experimentelle Untersuchung über die Einwirkung von Jod auf arsenige Säure und ihre Phenylderivate. *Bull. Soc. Chim. d. France.* [4], **27**, 490 (1920).
- Über die jodometrische Bestimmung der Phenylderivate der arsenigen Säure. *Bull. Soc. Chim. d. France.* [4], **27**, 699 (1920).
- P. Fleury* und *M. Hourvitz*, Über die Unverträglichkeit von Strychninsulfat mit dem kakodylsauren Natrium und dem Natriumglycerophosphat. *Journ. Pharm. Chim.* [7], **20**, 369 (1920).
- F. Flury*, Über Kampfgasvergiftungen IX. Lokal reizende Arsenverbindungen. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **13**, 523 (1921). *Ber. d. Deutsch. Pharmaz. Ges.* **31**, 224 (1921).
- Z. Földi*, Beitrag zur Kenntnis der Arsinsäure-Synthese mit Hilfe von Diazoniumsalzen. *Ber. d. Deutschen Chem. Ges.* **56**, 2489 (1923).

- Forster*, Entsteht bei der Mischspritze nach *Linser* kolloidales Hg? Münch. med. Wochenschr. **69**, 709 (1922).
- E. Fourneau*, Über das Atoxyl. Journ. Pharm. Chim. [6], **25**, 528 (1907).
- Sur l'emploi de l'acide oxyaminophénylarsinique et des acides arylarsiniques en général dans le traitement des spirilloses et des trypanosomiasés. Ann. Inst. Past. **35**, 571 (1921).
- E. Fourneau* und *K. Oechslin*, Chlorure de l'acide dichlorarsinobenzoïque 1:4. Ethers de l'acide benzarsinique et de l'acide benzarsinique. Bull. Soc. Chim. [4], **11**, 909 (1912).
- E. Fourneau*, *A. Navarro-Martin* et *M.* et *Mme. Tréjouel*, Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expérimentales. Ann. d. l'Inst. Pasteur. **37**, 551 (1923).
- L. Fournier*, *L. Guénot* et *A. Schwartz*, Premiers résultats du traitement de la syphilis par l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude) ou „189“. Ann. de l'inst. Pasteur. **36**, 53 (1922).
- L. Fournier*, *C. Levaditi*, *A. Navarro-Martin* und *A. Schwartz*, Action préventive et curative dans la syphilis du dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude). Compt. rend. d. l'Acad. d. Sciences. **174**, 1380 (1922).
- S. Fränkel* und *P. Löwy*, Über Arsenverbindungen der Chinolingrouppe. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **46**, 2546 (1913).
- E. Fraenkel* und *W. Ulrich*, Untersuchungen über die Verteilung von Arsen und Quecksilber im menschlichen Körper nach kombinierter Salvarsan- und Quecksilberbehandlung. Med. Klin. **17**, 623 (1921).
- M. François*, Über eine spontane Zersetzung von trockenem, kristallisiertem Atoxyl. Journ. Pharm. Chim. [7], **17**, 253 (1918).
- E. Frankland*, Notiz über organische Körper, welche Metalle, Phosphor usw. enthalten. *Liebigs Ann.* **71**, 213 (1849).
- On organo-metallic bodies. Journ. Chem. Soc. London. **13**, 185 (1861).
- Frenkel-Heiden* und *E. Navassart*¹⁾, Über die Elimination des Salvarsans aus dem menschlichen Körper. Berliner klin. Wochenschr. **48**, 1367 (1911).
- —²⁾, Über das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **13**, 531 (1913).
- H. Freundlich*, *R. Stern* und *H. Zocher*, Kolloidchemische Beobachtungen an Salvarsan und Neosalvarsan. Biochem. Zeitschr. **138**, 307 (1923).
- Freymuth*, Über den Salvarsannachweis im Harn. Apoth.-Ztg. **31**, 387 (1916).
- P. Fromm*, Über einige Arsenigsäureester der aromatischen Reihe. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **28**, 620 (1895).
- J. Gadamer*, Das Atoxyl beim forensischen Arsennachweis. Apoth.-Ztg. **22**, 566 (1907).
- G. O. Gaebel*¹⁾, Die quantitative Zusammensetzung des Salvarsans. Apoth.-Ztg. **26**, 215 (1911).
- ²⁾, Das Salvarsan beim gerichtlichen Arsennachweis. Arch. d. Pharmaz. **249**, 49 (1911).
- ³⁾, Titration von Salvarsan mit Jodlösung. Arch. d. Pharmaz. **249**, 241 (1911).
- B. Galli-Valerio* und *C. Strzyzowski*, Über den biologischen Arsennachweis. Pharmaz. Post. **33**, 637, 649 (1900).
- P. Gallonier*, Vergleichende Studie über die Arsenikausscheidung im Urin nach intramuskulärer Verabreichung von Sulfarsenol. Ann. d. Dermat. e. d. Syphiligr. **1**, 381 (1921).

- D. Ganassini*, Über die Kakodylsäure und über ihren toxikologischen Nachweis. *Boll. Chim. Farm.* **42**, 5 (1903).
- Über das Verhalten einiger medizinisch verwendeter organischer Arsenverbindungen im *Marshschen* Apparat. *Boll. Chim. Farm.* **58**, 385 (1920).
- A. Gautier*, Sur un traitement spécifique très puissant des fièvres paludéennes. *Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc.* **134**, 329 (1902). *Presse méd.* **1902**, 791 u. 824.
- A. Gaviati* und *T. Pavolini*, Über das Reduktionsvermögen des Harnes von Patienten, die mit Arsenobenzolen behandelt werden. *Arch. Farmacol. sperim.* **32**, 1 (1921).
- W. Gibbs*, Notiz über das Kakodyl der Valeriansäure. *Liebigs Ann.* **86**, 222 (1853).
- G. Giemsa*¹⁾, Beitrag zur Chemotherapie der Spirochätosen. *Münch. Med. Wochenschr.* **60**, 1074 (1913).
- ²⁾, Über Arsalyt. *Deutsche Med. Wochenschr.* **44**, 968 (1918).
- ³⁾, Zur Chemotherapie einiger Arsenobenzole, insbesondere der Arsalyte. *Deutsche Med. Wochenschr.* **45**, 94 (1919).
- ⁴⁾, Neuere Ergebnisse der Chemotherapie. *Arch. d. Pharmaz.* **257**, 190 (1919).
- G. Gitta*, Die Kristallform des Atoxyls. *Bull. Soc. Chim. Belgique.* **31**, 211 (1922).
- Über die Kristallform einiger organischer Arsenverbindungen. *Bull. Soc. Chim. Belgique* **32**, 19 (1923).
- A. E. Goddard*, *J. N. Ashley* und *R. B. Evans*, Organoderivatives of tin and lead. Part I. Application of lead and tin tetraphenyls in the preparation of organometallic compounds. *Journ. Chem. Soc. London.* **121**, 978 (1922).
- R. Gonder*, Schädigende Einflüsse auf Salvarsan und Arsenophenylglycin. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **16**, 37 (1912).
- S. Gornaja*, Über Tetraäthylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.* **61**, 76 (1909).
- B. Gosio*, Zur Frage, wodurch die Giftigkeit arsenhaltiger Tapeten bedingt wird. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **30**, 1024 (1897).
- W. H. Gray*, Silver Salvarsan. *Journ. Chem. Soc. London* **123**, 635 (1923).
- S. J. Green* und *T. S. Price*, Über Chlorvinylchlorarsine. *Journ. Chem. Soc. London.* **119**, 448 (1921).
- K. Greven*, Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung des *Ehrlich-Hataschen* Präparates Dioxydiaminoarsenobenzol. *Münch. med. Wochenschr.* **57**, 2079 (1910).
- V. Grignard* und *G. Rivat*, Über additionelle Verbindungen aus Halogenwasserstoffsäuren und Diphenylarsinsäure. *Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc.* **169**, 126 (1919).
- H. Grossmann*, Über Drehungssteigerung und Drehungsumkehrung. *Zeitschr. f. physikal. Chemie.* **57**, 533 (1907).
- Gruber*, Über den Arsennachweis im Speichel. *Korresp. f. Zahnärzte* **1921**, Heft 1.
- G. Grüttner* und *M. Wiernik*, Neue heterocyklische Systeme. I. Piperidinanaloge, in denen das Stickstoffatom durch Phosphor, Arsen, Antimon oder Wismut ersetzt ist. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **48**, 1473 (1915).
- G. Grüttner* und *E. Krause*, Neue heterocyklische Systeme. II. Pyrrolidinanaloge, in denen das Stickstoffatom durch Phosphor, Arsen, Antimon oder Wismut ersetzt ist. *Ber.* **49**, 437 (1916).
- H. Guinot*, Oxydation der *Cadetschen* Flüssigkeit. Darstellung der Kakodylsäure. *Journ. Pharm. et Chim. (7)* **27**, 55 (1923).

- A. Hantzsch*¹⁾, Notiz über amphotere Elektrolyte und speziell über Kakodylsäure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **37**, 1076 (1904).
- Berichtigungen zu Herrn *v. Zawidzkis* Arbeit über Kakodylsäure. Ber. **37**, 2705 (1904).
- A. Hantzsch* und *H. Hibbert*, Über Additionsprodukte von Trialkylphosphinen, -arsinen und -stibinen. Ber. **40**, 1508 (1907).
- M. C. Hart* und *W. B. Payne*, Toxicity of Neo-Arsphenamine. Journ. Americ. Chem. Soc. **44**, 1150 (1922).
- A. Heffter*, Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **46**, 230 (1901).
- Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus und ihr Nachweis im Harn. Schweiz. Wochenschr. Pharm. **39**, 193 (1901).
- Heiduschka* und *Biéchy*, Bestimmung des Arsens im Harn nach Anwendung von Salvarsan. Apoth.-Ztg. **26**, 146 (1911).
- G. G. Henderson* und *A. R. Ewing*, Action of certain acidic oxides on salts of hydroxy-acids. Part I. Metallic tartrarsenites. Journ. Chem. Soc. London. **67**, 102 (1895).
- G. G. Henderson* und *D. Prentice*, The action of certain acidic oxides on salts of hydroxy-acids. Part. II. Journ. Chem. Soc. London, **67**, 1030 (1895).
- J. Herzog*, Verfälschte bzw. völlig unvorschriftsmäßig hergestellte Arzneimittel. Apoth.-Ztg. **34**, 211 (1919).
- K. Heuser*, Zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. Med. Klinik. **7**, 567 (1911).
- F. W. Heyl* und *G. E. Miller*, Darstellung von Neoarsphenamin. Journ. Amer. Pharmac. Assoc. **11**, 432 (1922).
- H. Hibbert*, Darstellung von Trialkylstibinen, -arsinen und -phosphinen mittels *Grignards* Reaktion. Ber. **39**, 160 (1906).
- A. E. Hill* und *A. K. Balls*, A sulfonated naphthylarsinic acid. Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 2051 (1922).
- H. Hörlein*, Über das Solarson. Arch. f. Dermatol. u. Syph. **130**, 334 (1921).
- A. W. v. Hofmann*, Notiz über phosphor-, arsen- und antimonhaltige Goldbasen. *Liebigs Ann.* **103**, 357 (1857). Suppl.-Bd. **1**, 275 (1861). London roy. Soc. Proceed. **10**, 619 (1860); **11**, 62 (1861).
- O. Holle*, Zur Kenntnis der tertiären Phosphine und Arsine. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **25**, 518 (1892).
- B. Holmberg*, Über den amphoteren Charakter der Kakodylsäure. Zeitschr. f. physikal. Chemie **70**, II. *Arrhenius*-Festband, 153 (1910).
- C. W. Hooper*, *A. C. Kolls* und *K. D. Wright*, Quantitative pathological studies with arsenic compounds. Hygienic Laboratory, Bulletin Nr. 128, Washington (1921).
- — — Quantitative pathological studies with arsenic compounds. I. The influence of fasting and various diets on arsphenamine poisoning and the comparative toxicity of arsphenamine, neoarsphenamine and para-oxy-meta-amino-phenyl-arsenoxyde. Journ. of pharmacol. and exper. therapeutics. **18**, 133 (1921).
- L. Hugouenq* und *A. Morel*, Recherches sur les combinaisons des acides carboxy-aryllarsiniques avec les acides aminés dérivés des albumines. Sur l'Acide hippur-arsinique $\text{As O}_3 \text{ H}_2 \text{ C}_6 \text{ H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Journ. Pharm. Chim. [7], **75**, 383 (1913).
- R. Hunt*, Some factors relating to the toxic action of arsphenamine. Journ. of the Amer. Med. Assoc. **76**, 854 (1921).
- Hunziker*, Über Salvarsanfälschungen. Schweiz. Med. Wochenschr. 1921, 15.

- J. Igersheimer*, Über die Atoxylvergiftung mit besonderer Berücksichtigung des Sehorgans. Deutsche Med. Wochenschr. **26**, 1142 (1909).
- J. Igersheimer* und *A. Rothmann*, Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 256 (1909).
- L. F. Iljin*, Action of arsenic acid on gallic acid. Constitution of trigallylarsinic acid. Chem. Soc. Proceed. **48**, 194 (1916).
- H. Imbert*, Neutralisationswärme und Acidimetrie der Kakodylsäure. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **129**, 1244 (1899).
- H. Imbert* und *A. Astruc*, Prüfung und Titrierung der Kakodylate. Journ. Pharm. Chim. [6], **10**, 392 (1899).
- H. Imbert* und *E. Badel*, Ausscheidung des Natriumkakodylats durch den Harn nach der Aufnahme durch den Magen. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **130**, 581 (1900).
- C. Invernì*, Eine technische Darstellungsmethode für Kakodylsäure und ihre Salze. Boll. Chim. Farm. **62**, 165 (1923).
- W. A. Jacobs* und *M. Heidelberger*¹⁾, The isomeric hydroxy-phenylarsonic acids and the direct arsenation of phenol. Journ. Amer. Chem. Soc. **41**, 1440 (1919).
- —²⁾ Aromatic arsenic compounds. I. A plan of procedure for the synthesis of arsenicales for chemotherapeutic research. Journ. Amer. Chem. Soc. **41**, 1581 (1919).
- —³⁾ II. The amides and alkylamides of N-arylglycine arsonic acids. Ebenda 1587.
- —⁴⁾ III. The ureides and β -substituted ureides of N-arylglycine arsonic acids. Ebenda 1600.
- —⁵⁾ IV. Aromatic amids of N-arylglycine arsonic acids. Ebenda 1610.
- —⁶⁾ V. N-substituted glycyllarsanilic acids. Ebenda 1809.
- —⁷⁾ VI. N-(Phenyl-4-arsonic acid)- α -phenylglycine and its amids. Ebenda 1822.
- —⁸⁾ VII. Substituted benzyl-, phenoxethyl and phenacyl-arsanilic acids. Ebenda 1826.
- —⁹⁾ VIII. The amids of (4-arsonic acid)-phenoxyacetic acid and the isomeric phenoxyacetyl arsanilic acids. Ebenda 1834.
- —¹⁰⁾ IX. Diazoaminocompounds of arsanilic acid and its derivatives. Ebenda **43**, 1633 (1921).
- —¹¹⁾ X. Azodyes derived from arsanilic acid. Ebenda **43**, 1646 (1921).
- —¹²⁾ Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Chemical series. I. N-Phenylglycinamide-p-arsonic acid. Journ. of exper. Med. **30**, 441 (1919).
- W. A. Jacobs*, *M. Heidelberger* und *J. P. Rolf*, On nitro- and aminoaryl arsonic acids. Journ. Amer. Chem. Soc. **40**, 1580 (1918).
- H. Jackson*, Einwirkung des Arsenigsäureanhydrides auf Glycerin. Chem. News. **49**, 258; Ref. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **17**, Ref. 350 (1884).
- E. Jeanselme* und *Bongrand*, Note sur l'élimination de l'arsenic après injection de salvarsan. Bull. d. l. Soc. Franc. d. Dermatol. e. d. Syphiligraph. **1913**, Nr. 2.
- E. Jeanselme* und *M. Pomaret*, Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organoarsenicale injectable par voie musculaire. Acad. de Médecine vom 2. 11. 1921.
- E. Jeanselme*, *Vernes*, *Bertrand* und *Bloch*, Des localisations de l'arsenic dans les viscères après injections de salvarsan. Presse méd. **21**, 857 (1913).
- Jesionek*, Salvarsanmilch. Münch. Med. Wochenschr. **58**, 1169 (1911).
- G. Joachimoglu*, Über Elarson. Nebst Mitteilung eines zweckmäßigen Verfahrens zur quantitativen Arsenbestimmung in Organen und organischen Flüssigkeiten. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **78**, 1 (1915).
- S. M. Jørgensen*, Über die Superjodide der Alkaloide (Tetraäthylarsoniumtrijodid). Journ. f. prakt. Chem. **23**, 335 (1871).

- J. R. Johnson* und *R. Adams*, 2-Phenylchinolin-4-carbon-6-arsinsäure. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **43**, 2255 (1921).
- Arsenderivate des Phenyldiketopyrrolidins. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **45**, 1307 (1923).
- J. Johnston*, Über den amphoteren Charakter der Kakodylsäure. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **37**, 3625 (1904).
- H. A. Jowett* und *F. L. Pyman*, Relation between chemical constitution and physiological action (Arylarsonic acids). Seventh internat. Congress of applied chemistry **1909**. Sect. IV, a, **1**, 335.
- R. Kahn*, Primäre Arsine der aromatischen Reihe. *Chemiker-Ztg.* **36**, 1099 (1912); *Zeitsch. f. angew. Chem.* **25**, 1995 (1912).
- R. Kahn* und *L. Benda*, Über einige Homologe und Derivate der Arsanilsäure. II. *Mitteil. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **41**, 3859 (1908).
- L. Kalb*, Über Arsanthren (Diphenylendiarsin). *Liebigs Ann.* **423**, 39 (1921).
- Kalberlah*, Neues zur Chemotherapie der Paralyse und Tabes. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde.* **81**, 122 (1924).
- P. Karrer*¹⁾, Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. I. Über p-Nitrosophenylarsinsäure. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **45**, 2065 (1912).
- ²⁾, II. Über arsenhaltige Azofarbstoffe. *Ber.* **45**, 2359 (1912).
- ³⁾, III. Über Diazimid-Arylarsinsäuren und einige ihrer Derivate. *Ber.* **46**, 249 (1913).
- ⁴⁾, IV. Darstellung der 3-Nitro-4-dimethylaminophenylarsinsäure und der 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure. *Ber.* **46**, 515 (1913).
- ⁵⁾, V. Über p-Jodoso- und p-Jodophenylarsinsäure. *Ber.* **47**, 96 (1914).
- ⁶⁾, VI. Über einige Umsetzungen der 3,5-Dichlor-4-diazophenylarsinsäure. *Ber.* **47**, 1781 (1914).
- ⁷⁾, VII. Über eine eigenartige Lichtreaktion. *Ber.* **47**, 1783 (1914).
- ⁸⁾, VIII. Über einige Reduktionsprodukte der 2,4-Dinitrophenylarsinsäure und eine große Klasse von neuen Carbaminsäurederivaten. *Ber.* **47**, 2275 (1914).
- ⁹⁾, IX. Über einige Stilbenarsinsäuren und ihre Derivate. *Ber.* **48**, 305 (1915).
- ¹⁰⁾, X. Über o-carboxyliertes Diaminodioxyarsenobenzol. *Ber.* **48**, 1058 (1915).
- ¹¹⁾, XI. Über gemischte Arsenverbindungen. *Ber.* **49**, 1648 (1916).
- ¹²⁾, Über Selenazinfarbstoffe. *Ber.* **49**, 597 (1916).
- ¹³⁾, Die Konstitution der Arsenmetallverbindungen. *Ber.* **52**, 2319 (1920).
- ¹⁴⁾, Neuere Arbeiten über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung. *Naturwissenschaften* **4**, 562 (1916).
- S. Katzenelbogen*, Recherches expérimentales sur l'action de l'arsylène. *Arch. internat. de pharmacodyn et de thérap.* **26**, 407 (1922).
- Kayser*, Arsennachweis im Harn von Patienten, die mit Salvarsan behandelt sind. *Zentralbl. f. Pharmazie* **1911**, Nr. 5.
- W. Kelbe*, Über Naphthylphosphor- und Arsenverbindungen. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **11**, 1499 (1878).
- H. King*, Derivatives of sulphur in commercial Salvarsan. *Journ. Chem. Soc. London* **119**, 1107, 1415 (1921).
- A. Kircher* und *F. v. Ruppert*, Arsenbestimmungsmethode für Neosalvarsan. *Ber. d. Deutsch. Pharmaz. Ges.* **30**, 419 (1920).
- P. Klason*, Die Zusammensetzung des arsenhaltigen Gases, welches Penicilliumpilze entwickeln können. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **47**, 2634 (1914).
- Z. Klemensiewicz*, Sur les propriétés colloïdales des solutions aqueuses du Salvarsan. *Bull. Soc. Chim. d. France* [4], **27**, 820 (1921).

- F. Klemperer*, Über Jod-Elarson. Therapie d. Gegenwart **63**, 356 (1922).
- G. Klemperer*¹⁾, Solarson, ein wasserlösliches Arsenpräparat aus der Elarsongruppe. Therapie d. Gegenwart **57**, 18 (1916).
- ²⁾, Über eine Kombination von Solarson und Strychnin. Therapie d. Gegenwart **62**, 116 (1921).
- H. Klinger* und *A. Kreutz*, Über die Einwirkung von Jodmethyl auf arsenigsaures Natrium. *Liebigs Ann.* **249**, 147 (1888).
- P. A. Kober*¹⁾, A method of preparing pure dihydrochloride of diaminodihydroxyarsenobenzene. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* **16**, 23 (1918).
- ²⁾, Preparation of arsphenamine (Salvarsan). *Journ. Amer. Chem. Soc.* **41**, 451 (1919).
- ³⁾, The methylalcohol in arsphenamine (salvarsan). *Journ. of. Laborat. a. Clin. Med.* **7**, 168 (1921).
- P. A. Kober* und *W. S. Davis*, Simple method of making p-arsanilic acid. *Proc. Soc. exp. biol. Chem. Newyork* **16**, 13 (1918).
- — Preparation of primary and secondary arsanilic acids. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **41**, 451 (1919).
- R. Kober*, Über die Wirkungen zweier neuen Verbindungen des Arsens und Phosphors. *Ther. d. Gegenwart* **44**, 59 (1903).
- L. Kofler* und *A. Perutz*, Über die für den Arzt wichtigen Identitätsproben des Neosalvarsans. *Wiener klin. Wochenschr.* **34**, 594 (1921).
- K. Kötter*, Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei intravenöser Injektion konzentrierter wässriger und konzentrierter Serum-Salvarsanlösungen, nebst Bemerkungen über den Einfluß der Diurese auf die Salvarsanausscheidung. *Med. Klin.* **10**, 807 (1914).
- Kohn-Abrest, Sicard* und *Paraf*, L'élimination et la fixation des novarsénicaux thérapeutiques. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **1921**, Sept. *Compt. rend. de l'Acad. de Scienc.* **172**, 301 (1921).
- H. Kolbe*, Über die chemische Konstitution und Natur der organischen Radikale. *Liebigs Ann.* **75**, 211; **76**, 1 (1850).
- W. Kolle*¹⁾, Experimentelle Studien zu *Ehrlichs* Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. *Deutsche Med. Wochenschr.* **44**, 1177, 1211 (1919).
- ²⁾, Weitere Mitteilungen über Silbersalvarsan. *Deutsche Med. Wochenschr.* **46**, 33 (1920).
- ³⁾, Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate, mit besonderer Berücksichtigung der Metallsalvarsane und der einzeitigen intravenösen Salvarsan-Quecksilbertherapie. *Med. Klin.* **17**, 1504 (1921).
- ⁴⁾, Über Neosalvarsan und die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Metalle. *Deutsche Med. Wochenschr.* **48**, 17 (1922).
- W. Kolle* und *H. Ritz*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. *Deutsche Med. Wochenschr.* **45**, 481 (1919).
- W. Kolle* und *H. Schloßberger*, Die Grenzen der chemotherapeutischen Leistungsfähigkeit von Arsenobenzolderivaten bei Schweinerotlauf, verglichen mit der Wirksamkeit des Schweinerotlaufserums. *Münch. Med. Wochenschr.* **68**, 1439 (1921).
- J. A. Kolmer* und *E. M. Yagle*, Hemolytic activity of solutions of arsphenamin and neoarsphenamin. *Journ. Amer. Med. Assoc.* **74**, 643 (1920).

- W. Kosian, Eine Methode der quantitativen Bestimmung von Arsen im Harn, Blut und Leichteilen. Pharmaz. Post **48**, 321 (1915).
- F. Krafft und R. Neumann, Über Verdrängungen in der Phosphor-Arsen-Antimongruppe. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **34**, 565 (1901).
- J. Kyrle, Über Arsenausscheidung im Harn nach einmaliger subcutaner Einverleibung von 0.4 Altsalvarsan vor $3\frac{1}{2}$ Jahren. Med. Klin. **10**, 368 (1914).
- P. Lami, Über einige Derivate des Dioxydiaminoarsenobenzolethorhydrats, ihre Synthese, Identifizierung und pharmazeutische Herrichtung, Boll. Chim. Farm. **51**, 460 (1912).
- H. Landolt, Arsenäthyle. Liebigs Ann. **89**, 301 (1853); **92**, 365 (1854).
— Über einige neue Verbindungen der Arsenäthyle. Journ. f. prakt. Chem. **63**, 283 (1854).
- W. R. Lang, J. F. Mackey und R. A. Gortner, Some esters of arsenious acid. Journ. Chem. Soc. London **93**, 1364 (1908).
- W. R. Lang und J. O. Woodhouse, Some esters of arsenic acid. Part II. Resorcinylarsonite. Proc. Chem. Soc. London **25**, 199 (1909).
- L. Launoy, A propos de la toxicité de quelques composés minéraux et organiques de l'arsenic et sur l'accoutumance à ce poison. Compt. rend. d. l'Acad. d. Scienc. **151**, 897 (1910).
- A. Leclerc, Notiz über die Unverträglichkeit der Strychninsalze mit alkalischen Glycerinphosphaten oder Kakodylaten. Journ. Pharm. Chim. [7], **21**, 183 (1920).
- C. J. van Ledden-Hulsebosch, Verfälschtes Neosalvarsan. Nederl. Tijdschr. Geneeskunde **64**, I, 961 (1920).
- F. Lehmann, Über die Bestimmung des Arsens im Salvarsan und Neosalvarsan. Apoth.-Ztg. **27**, 545 (1912).
— Zur quantitativen Ausmittlung des Arsens. Arch. d. Pharmaz. **250**, 382 (1912); **251**, 1 (1913).
- F. Lehnhoff-Wyld, Einige Eigenschaften und charakteristische Reaktionen des Sulfarsenols. Journ. d. Pharm. Belgique **2**, 647 (1920).
- M. Leprince, Sur les combinaisons de l'acide monométhylarsinique avec l'hydrate de peroxyde de fer. Journ. Pharm. Chim. [6], **17**, 22 (1903).
- A. Lettermann, Beiträge zur Kenntnis aromatischer Arsine und Stibine. Inaug.-Diss. Rostock 1911.
- C. Levaditi und A. Navarro-Martin, Action thérapeutique de l'acide oxyaminophénylarsinique dans la spirillose des poules et le syphilis expérimental du lapin. Ann. Inst. Pasteur **36**, 46 (1922).
- C. Levaditi, L. Navarro-Martin, L. Fournier, L. Guénot und A. Schwartz, Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis. Ann. Inst. Pasteur **36**, 729 (1922).
- Lévy-Bing, Lehnhoff-Wyld und Gerbay, Un nouveau composé arsénical, le sulfarsénol. Ann. malad. vénér. **14**, Nr. 9 (1919).
- Lévy-Bing und Féron, Sur l'élimination urinaire de certains composés arsénicaux. Ann. d. malad. vénér. **18**, 1 u. 97 (1923).
- W. L. Lewis, C. D. Lowry und F. H. Bergeim, Some derivatives of phenoxarsine. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 891 (1921).
- W. L. Lewis und H. C. Cheetham, Arsenated benzophenone and its derivatives. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 2117 (1921); **45**, 510 (1923).

- W. L. Lewis* und *C. S. Hamilton*, 7-Chloro-7,12-dihydro- γ -benzophenarsazine and some of its derivatives. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **43**, 2218 (1921).
- Arsenated benzanilide and its derivatives. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **45**, 757 (1923).
- M. Lewitt*, Die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injektion konzentrierter Lösungen. *Deutsche Med. Wochenschr.* **42**, 518 (1916).
- H. Lieb*, Aromatische Diarsinsäuren und deren Reduktionsprodukte. I. Mitteilung. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **54**, 1511 (1921).
- H. Lieb* und *O. Wintersteiner*, Aromatische Diarsinsäuren und deren Reduktionsprodukte (II. Mitteilung). *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **56**, 425 (1923). (III. Mitteilung). *Ebenda* **56**, 1283 (1923).
- Linser*, Über eine neue kombinierte Salvarsan-Quecksilberanwendung bei Syphilis. *Med. Klin.* **15**, 1027 (1919).
- H. F. V. Little*, *E. Cahen* und *G. T. Morgan*, The estimation of arsenic in organic compounds. *Journ. Chem. Soc. London* **95**, 1477 (1909).
- G. Lockemann*¹⁾, Zur Frage der Ausscheidung des Atoxyls durch den Harn. *Deutsche med. Wochenschr.* **35**, 209 (1909).
- ²⁾ Arsenausscheidung nach Injektion von Arsenikalien. *Deutsche Med. Wochenschr.* **37**, 1501 (1911) (Ref.).
- ³⁾ Vergleichende Untersuchungen über die Arsenausscheidung durch den menschlichen Harn nach Injektion verschiedener Arsenikalien. *Biochem. Zeitschr.* **78**, 1 (1916).
- G. Lockemann* und *M. Paucke*, Über den Nachweis und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn. *Deutsche med. Wochenschr.* **34**, 1460 (1908).
- W. Löhlein*, Klinische und experimentelle Beobachtungen über das Verhalten des Salvarsan zur Hornhaut. *Münch. Med. Wochenschr.* **58**, 852 (1911).
- R. Lorenz*, Beiträge zur Theorie der elektrolytischen Ionen. Nr. 19. Über die Bestimmung der Größe des Benzolkernes aus dem Leitvermögen. *Zeitschr. f. anorg. u. allgem. Chemie* **113**, 131 (1920).
- R. Lorenz* und *E. Brehmer*, Einige Molekulargewichtsbestimmungen in der Arsinsäurereihe. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **56**, 174 (1923).
- — Substitutionsfaktoren der Affinitätskonstanten in der Gruppe der Arsinsäuren. *Ebenda* **56**, 742 (1923).
- R. Lorenz* und *E. Schmidt*, Über die Leitfähigkeitseigenschaften der Arsinsäuren. *Zeitschr. f. anorgan. u. allgem. Chem.* **111**, 175 (1920).
- — Das Leitvermögen der Natriumarsinate. *Ebenda* **112**, 209 (1920).
- — Ionenbeweglichkeit und Raumerfüllung der Arsinsäureionen. *Ebenda* **112**, 269 (1920).
- F. Luithlen*, Die experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung (Beitrag zur Indikationsstellung des Salvarsans). *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther.* **13**, 495 (1913).
- A. Luquet*, Sur la toxicité d'un glucoside arsénical: le diglucoside-dioxydiaminoarsénobenzol. *Compt. rend. de la Soc. d. Biologie* **87**, 1020 (1922).
- Action sur le sang du diglucoside dioxydiaminoarsénobenzène. *Compt. rend. de la Soc. d. Biologie.* **87**, 1163 (1922).
- A. D. Macallum*, Examination of neoarsphenamine. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **43**, 643 (1921).
- Examination of neoarsphenamine. II. The constitution of the french drugs. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **44**, 2578 (1922).
- A. Mc. Kenzie* und *J. K. Wood*, Observations on some organic compounds of arsenic. *Journ. Chem. Soc. London* **117**, 406 (1920).

- L. C. Maillard* und *E. Murlay*, Additionelle Verbindung des Cinchonins mit Kakodylchlorid. *Bull. Soc. Chim.* [4], **27**, 756 (1920).
- E. Mameli*, Sull' acido 1-amino-2-nitro-4-fenilarsinico. *Boll. Chim. Farm.* **48**, 682 (1909).
- E. Mameli* und *G. Ciuffo*, Über das Asiphyl. *Boll. d. Soc. Med.-Chir. d. Pavia* **1908**, Juli. *Giorn. Farm. Chim.* **58**, 12 (1909).
- — Das Aspirochyl (p-aminophenylarsinsaures Quecksilber) und dessen Heilwirkung. *Clin. Med. Ital.* **1909**, 339.
- E. Mameli* und *A. Patta*, Sull' acido para-iodio-fenilarsinico e di alcuni suoi derivati. *Arch. Farm. Sper.* **8**, 395 (1909). **11**, 475, **12**, 1 (1911).
- — Sull' acido para-iodiofenilarsinico e sull' ioduro di para-iodiofenilarsinico. *Gion. Farm. Chim.* **58**, 97 (1909).
- — Die pharmakologische Wirkung der p-Jodphenylarsinsäure und des Jodids der p-jodphenylarsinigen Säure. *Boll. Chim. Farm.* **48**, 717 (1909).
- — Dell' acido para-iodiofenilarsinico e di alcuni suoi derivati. *Preparazioni e proprietà.* *I. Gazz. Chim. Ital.* **40**, I, 128 (1910).
- F. G. Mann* und *W. J. Pope*, The β -chlorovinylarsines. *Journ. Chem. Soc. London* **121**, 1754 (1922).
- E. Mannheim*, Über tetraalkylierte Arsoniumbasen. *Liebigs Ann.* **341**, 182 (1905).
- Marpmann*, Über die biochemische Arsenreaktion. *Pharmazeut. Zentralhalle* **41**, 666 (1900).
- J. Marshall* und *W. D. Green*, A contribution to the knowledge of the action of cacodylic acid on the animal economy. *Amer. Chem. Journ.* **8**, 128 (1886).
- W. H. Martindale* und *W. Westcott*, Salvarsan or „606“ (Dioxydiaminoarsenobenzol) Its chemistry, pharmacy and therapeutics. London 1911.
- P. Masucci*, The stability of arsphenamine solution. *Amer. Journ. of. Pharmacy* **94**, 338 (1922).
- L. Mathieu*, Bilans d'élimination de l'arsenic des arsénobenzènes par les voies intestinale et urinaire. *Compt. rend. de la Soc. d Biologie* **86**, 1029 (1922).
- Bilans d'élimination de l'arsenic des cacodylates par les voies intestinale et urinaire. *Compt. rend. de la Soc. d. Biologie* **87**, 171 (1922).
- J. Melon*, Über die Kristallform des Atoxyls und über seine Charakterisierung unter dem Mikroskop. *Bull. Acad. roy. Belgique, Classe des sciences* [5], **8**, 150 (1922).
- W. A. Merkuriew*, Arsennachweis im Harn nach der Anwendung von Salvarsan. *Wiener Klin. Wochenschr.* **25**, 588 (1912).
- F. Mesnil* und *M. Nicolle*, Traitement des trypanosomiasés par les couleurs de benzidine. *Ann. Inst. Pasteur* **20**, 513 (1906).
- G. Meyer*, Über einige anomale Reaktionen. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **16**, 1440 (1883).
- A. Michaelis*¹⁾, Über aromatische Arsenverbindungen. I. Mitteilung. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **8**, 1316 (1875).
- ²⁾, II. Mitteilung. *Ber.* **9**, 1566 (1876).
- ³⁾, III. Mitteilung. *Ber.* **10**, 622 (1877).
- ⁴⁾, Über die Verbindungen der Elemente der Stickstoffgruppe mit den Radikalen der aromatischen Reihe. 3. Abhandlung. Über aromatische Arsenverbindungen. *Liebigs Ann.* **201**, 184 (1880).
- ⁵⁾, Über aromatische Arsenverbindungen. *Liebigs Ann.* **320**, 271; **321**, 141 (1902).
- ⁶⁾, Über die p-Dimethylaminophenyl-arsinsäure (Dimethylatoxyl). *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **41**; 1514 (1908).
- ⁷⁾, Über Arsenobenzoesäuren. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **48**, 870 (1915).

- A. *Michaelis* und *E. Köhler*, Über eine neue Reihe von Betainen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **32**, 1566 (1899).
- A. *Michaelis* und *A. Link*, Über die Konstitution der Phosphonium- und Arsoniumverbindungen. *Liebigs Ann.* **207**, 193 (1881).
- A. *Michaelis* und *H. Loesner*, Über nitrierte Phenylarsenverbindungen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **27**, 263 (1894).
- A. *Michaelis* und *K. Luxembourg*, Über anorganische Derivate der sekundären aliphatischen Amine. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **29**, 710 (1896).
- A. *Michaelis* und *U. Paetow*, Über Benzylarsenverbindungen. Ber. **18**, 41 (1885).
— — Über Benzylarsenverbindungen. *Liebigs Ann.* **233**, 60 (1886).
- A. *Michaelis* und *J. Rabinerson*, Über die Einwirkung von Arsenchlorür auf aromatische Amine. *Liebigs Ann.* **233**, 60 (1886).
- A. *Michaelis* und *A. Reese*, Über aromatische Antimonverbindungen und eine neue Bildungsweise aromatischer Arsenverbindungen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **15**, 2876 (1882).
- A. *Michaelis* und *A. Schäfer*, Zur Kenntnis der Arsenverbindungen. Ber. **46**, 1742 (1913).
- A. *Michaelis* und *C. Schulte*¹), Über Arsenobenzol. Ber. **14**, 912 (1881).
— — ²), Über Arsenobenzol, Arsenonaphthalin und Phenylkakodyl. Ber. **15**, 1952 (1882).
- A. *Michaelis* und *L. Weitz*, Über Trianisylarsin und einige Derivate desselben. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **20**, 49 (1887).
- J. *Minet*, Behandlung der Syphilis während aller ihrer Perioden durch tägliche subcutane Neosalvarsaninjektionen. El siglo medico **68**, 797 (1921). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, 89 (1922).
- C. *Monthulé*, Dosage du phosphore et de l'arsenic dans leurs combinaisons organiques. Ann. Chim. anal. **9**, 308 (1904).
- A. *Monferrino*, Beitrag zum Studium der Chemie des Atoxyls. Boll. Chim. Farm. **47**, 565 (1908).
- B. *Moore*, *M. Nierenstein* und *J. L. Todd*, Concerning the treatment of experimental trypanosomiasis. Ann. Trop. Med. u. Parasitol. **1**, 275 (1907); **2**, 265 (1908).
- A. *Morel*, *G. Mouriquand* und *A. Policard*¹), Recherches expérimentales sur les agents chimiothérapiques. Action comparée du „606“ et du sublimé (à doses toxiques) sur le foie et le rein. Journ. de physiol. pathol. gén. **14**, 798 (1912).
— — — ²), Recherches sur les agents chimiothérapiques. Action du „606“ à doses thérapeutiques sur le foie et sur le rein et sur les principaux organes. Journ. de physiol. pathol. gén. **15**, 141 (1913).
- G. *T. Morgan*, Organic Compounds of Arsenic and Antimony. London 1918.
- G. *T. Morgan* und *F. M. G. Micklethwait*¹), Organic derivatives of arsenic. Part I. Dicamphoryl arsenic acid. Journ. Chem. Soc. London **93**, 2144 (1908).
— — ²), Organic derivatives of arsenic. Part II. Triaminotriphenylarsine oxyde and tricamphoryl-arsenic acid. Journ. Chem. Soc. London **95**, 1473 (1909).
— — ³), Organic derivatives of arsenic and antimony (Preliminary note). Proc. Chem. Soc. London **28**, 20 (1912).
- G. *T. Morgan* und *D. C. Vining*, Diphenylarsenious chloride and cyanide (Diphenylchloroarsine and Diphenylcyanoarsine). Journ. Chem. Soc. London **117**, 777 (1920).

- A. *Mouneyrat*¹⁾, De la distribution dans l'organisme et de l'élimination de l'arsenic médicamenteux à l'état de méthylarsinate de soude. *Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc.* **136**, 696 (1903). *Bull. Soc. Chim. Paris* [3], **29**, 546 (1903).
- ²⁾, Influence de l'état chimique sous lequel on présente un élément à l'organisme, sur la rapidité du passage de cet élément dans le sang. *Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc.* **136**, 832 (1903).
- ³⁾, De la toxicité des arsénos employés en thérapeutique. *Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc.* **154**, 284 (1912). Vgl. *Journ. de Médecine interne*, 27. Sept. u. 12. Okt. 1910.
- Mroczkowski*, Dialkylaminoarylsäuren. Inaug.-Diss. Rostock, 1910.
- G. *Müller*, Experimentelle Untersuchungen über den Nachweis des Salvarsans in forensischen Fällen. *Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen* [3], **49**, 48 (1915).
- A. *Müller*, Studien über die Komplexbildung von Uranylverbindungen. *Zeitschr. f. anorgan. Chem.* **103**, 55 (1918).
- P. Th. *Muller* und E. *Bauer*, Sur l'acide cacodylique et les corps amphotères. *Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc.* **138**, 1099 (1904).
- C. N. *Myers*¹⁾, Determination and distribution of arsenic in certain body fluids after the injection of arsenobenzene, salvarsan and neosalvarsan. *Public Health Rep.* **24**, 881 (1919).
- ²⁾ The synthesis of arsphenamine and a study of some of its intermediate derivatives. *Journ. laborat. clin. Med.* **7**, 151, 215 (1921).
- ³⁾ Silver Salvarsan, qualitative and quantitative Studies. *Amer. Journ. of Syph.* **6**, 111 (1922).
- C. N. *Myers* und G. *Dumez*, Qualitative and quantitative tests for arsphenamine and neoarsphenamine. *Public Health Rep.* **33**, 1003 (1918).
- F. *de Myttenaere*, Les arsénobenzènes, leur composition, leur toxicité, *Journ. Pharm. Belgique* **3**, 289 (1921). **5**, 357 (1923).
- A. *Navarro-Martin*, Sur l'emploi de l'aminophénolarsinate de soude dans le traitement des trypanosomiasés. *Ann. de l'inst. Pasteur* **36**, 38 (1922).
- M. *Nierenstein*¹⁾, Comparative chemotherapeutical study of atoxyl and trypanocides. *Ann. of trop. Med. and Parasitol.* **2**, 249, 323 (1908).
- ²⁾, Über die Ausscheidung des Atoxyls im Pferdeharn. *Zeitschr. f. Immunit.-forsch. u. exper. Ther.* **2**, 453 (1909).
- ³⁾, Chemical Notes on Atoxyl. *Ann. of trop. Med. and Parasitol.* **2**, 329 (1908).
- ⁴⁾, Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung. Sammlung chemischer und chemischtechnischer Vorträge. Bd. 29. Stuttgart 1912.
- D. R. *Nijk*, Vergleichendes Studium von im Kern substituierten Phenylphosphin- und Phenylarsinsäuren. *Rec. trav. chim. Pays-Bas.* **41**, 461 (1922).
- E. *Noelting*, Über die sich von der Aminophenylarsinsäure ableitenden Farbstoffe. *Bull. Soc. Chim. France* [4], **19**, 341 (1916).
- A. *Obregia* et A. *Carniol*, Sur l'élimination du néo-salvarsan par la bile. *Compt. rend. de la Soc. d. Biol.* **78**, 468 (1915).
- K. *Oechslin*¹⁾, Quinine esters of phenylarsinic acid derivatives. *The Philippine Journ. of Scienc. Sect. A.* **6**, 23 (1911).
- ²⁾, Action du trichlorure d'arsenic sur les bases aromatiques monoalcoylées et sur les éthers des phényl alcoylglycines. *Ann. Chim.* [9], **1**, 239 (1914).
- F. W. *Oelze*, Über eine neue Modifikation der Hg-Salvarsantherapie: Behandlung durch Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. *Münch. Med. Wochenschr.* **68**, 271 (1921).

- J. Oliver*, The relative therapeutic efficiency of arsphenamine and gelatin-arsphenamine. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **20**, 56 (1922).
- J. Oliver* und *E. Douglas*, Biologie reactions of arsphenamine. V. Its reactions with plasma proteins and certain hydrophilic colloids and the relation of the processes to the phenomenon of protection. Arch. of dermatol and syphilol. **7**, 778 (1923).
- J. Oliver* und *S. S. Yamada*, The effect of the administration of salvarsan in combination with various colloid substances on its toxicity. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 304 (1922).
- M. Onaka*, Über die Wirkung des Arsens auf die roten Blutzellen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 433 (1911).
- Pagel*, Über Calciumglyceroarseniate. Journ. Pharm. Chim. [6], **13**, 449 (1901).
- L. P. J. Palet*, Eine Verfälschung des Neosalvarsans. Ann. d. Falsifications **11**, 299 (1918).
- A. W. Palmer*, Dimethylarsin. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **27**, 1378 (1894).
- A. Palmer* und *W. M. Dehn*, Über primäre Arsine. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **34**, 3594 (1901).
- C. S. Palmer* und *R. Adams*, The reactions of the arsines. II. Condensation of aromatic primary arsines with aldehydes. Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 1356 (1922). Siehe auch *Adams* und *Palmer*.
- A. Partheil* und *E. Amort*, Hexaalkyldiarsoniumverbindungen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **31**, 596 (1898).
- A. Partheil*, *E. Amort* und *A. Gronover*, Zur Kenntnis der Arsenverbindungen. Über hexaalkylierte Diarsoniumverbindungen. Arch. Pharm. **237**, 127 (1899).
- A. Patta* und *P. Caccia*, Sul tetraioduro di paraaminofenilarсенico. Extr. dal Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 9. 6. 1911. Arch. Farmacol. Sperim. **12**, 546 (1911).
- W. Patzschke*, Syrupus Neosalvarsani, Deutsch. Med. Wochenschr. **46**, 179 (1920).
- L. Pearce* und *W. H. Brown*, Action of N-Phenylglycineamide-p-arsonic acid (Tryparsamide) upon experimental infections of trypanosoma rhodesiense. Journ. Exp. Med. **33**, 193 (1921).
- J. Pelouze*, Mémoire sur l'émétique arsénique, l'urée et l'allantoïne. Ann. Chim. Phys. [3], **6**, 63 (1842).
- A. Perutz*, Über den Nachweis gefälschter Salvarsanpräparate. Wiener Klin. Wochenschr. **32**, 1009 (1920).
- A. Perutz* und *M. Rosenmann*, Über die pharmakologische Wirkung des Neosalvarsans. I. Wirkung des Neosalvarsans auf den überlebenden Darm. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 96 (1922).
- P. Pfeiffer*, Zur Darstellung der Phenylverbindungen der Elemente der Phosphorgruppe. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **37**, 4620 (1904).
- B. Philips*, Zur Kenntnis des Triphenylarsins. Ber. **19**, 1031 (1886).
- Picon*, Über die Darstellung von Quecksilbermethylarsinat und über eine injizierbare Lösung dieses Salzes. Journ. Pharm. Chim. [7], **24**, 379 (1921).
- Über injizierbare Lösungen der Methylarsinate von Chinin und Eisen. Journ. Pharm. Chim. [7], **24**, 465 (1921).
- A. Pictet* und *A. Bon*, Sur l'anhydride acéto-arsénieux. Bull. Soc. Chim. [3], **33**, 1139 (1905).
- H. G. Plimmer* und *J. D. Thomson*, Experimental treatment of Trypanosomiasis in rats. Proc. Roy. Soc. London **79**, 505 (1907).

- M. Pomaret*, Bases expérimentales de l'arsénothérapie de la syphilis par la voie intramusculaire. Presse méd. **30**, 124 (1922).
- Données expérimentales et cliniques sur l'aminoarsénophénol (132). Eparséno. Revue belge d'urologie et de dermato-syphiligraphie **5**, 49 (1922).
- J. F. A. Pool*, Die biologische Arsenreaktion mit *Monilia sitophila* Saccardo. Pharmac. Weekblad **49**, 878 (1912).
- W. J. Pope* und *E. Turner*, Triphenylarsine and diphenylarsenious salts. Journ. Chem. Soc. London **117**, 1447 (1920).
- C. W. Porter* und *P. Borgstrom*, Tetraphenyldiarsine. Journ. Amer. Chem. Soc. **41**, 2048 (1919).
- V. Pranter*, Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan (*Steyskal-Pranter*). Wiener Klin. Wochenschr. **34**, 183 (1921).
- J. Prescher* und *R. Klaus*, Über eine neue Neosalvarsanfälschung. Pharmaz. Zentralhalle **62**, 317 (1921).
- H. H. Pringsheim*, The analysis of organic substances with the help of sodium peroxide. Amer. Chem. Journ. **31**, 393 (1904).
- F. L. Pyman* und *W. C. Reynolds*, Aromatic arsonic and arsinic acids. Journ. Chem. Soc. London **93**, 1180 (1908).
- A. J. Quick* und *R. Adams*, Aliphatische Arsen- und Arsinsäuren und aliphatisch-aromatische Arsinsäuren. Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 805 (1922).
- Rabow* und *Strzyzowski*, Geht bei Atoxylbehandlung Arsen in die Haare über? Ther. Monatsh. **22**, 197 (1908).
- G. W. Raiziss* und *A. C. Blatt*, Condensation products of arsphenamine with aldehydes. Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 2023 (1922).
- G. W. Raiziss* und *M. Falkov*, The chemistry of neoarsphenamine and its relation to toxicity. Journ. Biol. Chem. **46**, 209 (1921).
- G. W. Raiziss* und *J. L. Gavron*, A study of arsenical compounds related to arsphenamine. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 582 (1921).
- — A study of the colloidal properties of arsphenamine and allied products. The Journ. of pharmacol. and experim. therapeutics **20**, 163 (1922).
- G. W. Raiziss*, *J. A. Kolmer* und *J. L. Gavron*, Chemotherapeutic studies on organic compounds containing mercury and arsenic. Journ. Biol. Chem. **40**, 533 (1919).
- G. W. Raiziss* und *A. Proskouriakoff*, The chemistry of arsphenamin and its relation to toxicity. Arch. of Dermatol. a. Syphilidol. **2**, 280 (1920).
- B. Raymann* und *Preis*, Einwirkung von Arsensulfür auf Säurechloride. Bull. Soc. Chim. Paris [2], **47**, 896 (1887).
- G. Rebière*, Über das Enesol. Journ. Pharm. de Belgique **4**, 453 (1922).
- F. Reitzenstein*, Verfahren zur Darstellung von Azoxyverbindungen. Journ. prakt. Chemie [5], **82**, 252 (1910).
- A. Renault*, *L. Fournier* und *L. Guénot*, Cinq cent cinquante cas de syphilis traités par un composé organique d'arsenic de bromure d'argent et d'antimonyle. Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc. **161**, 685 (1915).
- R. R. Renshaw* und *G. E. Holm*, The preparation of trimethylarsine and trimethylarsine selenide. Journ. Amer. Chem. Soc. **42**, 1468 (1920).
- R. Richter*, Salvarsan-Arsennachweis in Leichenteilen. Pharmaz. Ztg. **56**, 314 (1911).
- Riebes*, Über die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus. Arch. f. Dermatol. **118**, 757 (1913).
- J. B. Rieger*, Notes on the decomposition of arsphenamine. Journ. Lab. Chim. Med. **4**, 181 (1919).

- G. R. Robertson*, The estimation of arsenic in organic compounds. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 182 (1921).
- G. R. Robertson* und *J. Stieglitz*, Phenylacetic-p-arsinic acid. Journ. Amer. Chem. Soc. **43**, 179 (1921).
- Rödel*, Ein einfaches Verfahren zur Erkennung von gefälschtem Neosalvarsan. Deutsche Med. Wochenschr. **46**, 999 (1920).
- G. Roeder* und *N. Blasi*, Neue Arsenierung organischer Verbindungen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **47**, 2748 (1914).
- W. Roehl*¹⁾, Über den Wirkungsmechanismus des Atoxyls. Berliner Klin. Wochenschr. **46**, 494 (1909).
- ²⁾, Paraaminophenylarsenoxyd contra Trypanotoxyl. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. **2**, 496 (1909).
- ³⁾, Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. **1**, 633 (1909).
- S. J. Rogers*, Abscheidung und Bestimmung von Arsen aus organischen Verbindungen. Pharmac. Weekblad **57**, 710 (1910).
- A. Rosenheim*, Über die Einwirkung anorganischer Metallsäuren auf organische Säuren. Zeitschr. f. anorgan. Chemie **20**, 281 (1899).
- A. Rosenheim* und *R. Bilecki*, Über Molybdänsäurealkylarsinate. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **46**, 539 (1913).
- K. W. Rosenmund*, Die Darstellung von Arsin- und Sulfosäuren. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **54**, 438 (1921).
- G. B. Roth*, Some salient facts regarding the toxicity of arsphenamin and neoarsphenamin. Arch. Dermatol. a. Syphilol. **2**, 292 (1920).
- The effect of shaking alkalinized aqueous solutions of arsphenamine and aqueous solutions of neoarsphenamine in the presence of air. Publ. Health Rep. **35**, 2205 (1920).
- Keeping qualities of market samples of neoarsphenamine while in ampule. Publ. Health. Rep. **36**, 2523 (1921).
- St. Rothmann*, Über das Wesen der intravenösen Sublimat-Salvarsaneinspritzungen nach *Linser*. Deutsch. Med. Wochenschr. **47**, 71 (1921).
- H. Rupe*, *M. Seiberth* und *W. Kusmaul*, Stereoisomere Abkömmlinge des Amino-methylencamphers. Helv. Chim. Acta **3**, 71 (1920).
- R. Rupp*, Zur Gehaltsbestimmung einiger Arzneistoffe. Arch. d. Pharmaz. **256**, 192 (1918).
- E. Rupp* und *F. Lehmann*, Über eine vereinfachte Bestimmung des Arsens in Atoxyl und Arsacetin. Apoth.-Ztg. **26**, 203 (1911).
- A. Saccone*, Sulla eliminazione e sul potere tossico del diossidiamidoarsenobenzolo. Riforma Med. **1912**, 419.
- F. Sacks* und *H. Kantorowicz*, Einwirkung magnesiumorganischer Verbindungen auf arsenige Säure. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**, 2767 (1908).
- Salmon* und *Browne*, Pouvoir thérapeutique de l'urine après injections d'arsénobenzol (salvarsan d'*Ehrlich*). Compt. rend. de la Soc. d. Biol. **73**, 390 (1912).
- C. R. Sanger*, On the formation of volatile compounds of arsenic from wallpapers. Proc. Amer. Acad. **1893**, 112.

- J. F. Schamberg, J. A. Kolmer und G. W. Raiziss*¹⁾, Comparative studies of the toxicity of arsphenamine and neoarsphenamine. *Amer. Journ. of the Med. Scienc.* **160**, 188 (1920).
- — — ²⁾, The toxicity and trypanocidal activity of sodium arsphenamine. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.* **76**, 1823 (1921).
- — — ³⁾, The influence upon toxicity and trypanocidal activity of shaking acid and alkalized solutions of arsphenamine and solutions of neoarsphenamine in air. *Amer. Journ. of Syphilis* **6**, 1 (1922).
- — — ⁴⁾, Chemotherapeutic considerations of pentavalent and trivalent arsenic. *Journ. Amer. Med. Assoc.* **78**, 402 (1922).
- — — ⁵⁾, Experimental and clinical studies of the toxicity of dioxydiaminoarsenobenzol dichlorhydrate. *Journ. of Cutaneous Diseases* **1917**, Mai-Juni.
- J. F. Schamberg, J. A. Kolmer, G. W. Raiziss und C. Weiß*, Laboratory and clinical studies bearing on causes of reactions following intravenous injections of arsphenamin and neoarsphenamin. *Arch. dermatol. u. syphilol.* **1**, 235 (1920).
- K. Scheffler*, Über eine kolorimetrische Arsenbestimmung im Harn und Blut von mit Salvarsan usw. behandelten Patienten. *Zeitschr. f. angew. Chem.* **34**, 5 (1921).
- K. Scheringa*, Eine empfindliche Reaktion auf Neosalvarsan. *Pharm. Weekblad.* **60**, 248 (1923).
- H. Schiff*, Arsenige Säure und Glycerin. *Ann. Chim. Pharm.* **118**, 86 (1861). *Bull. Soc. Chim. Paris* [2], **8**, 99 (1861).
- W. Schild*, Das Atoxyl (Metaarsensäureanilid) ein neues Arsenpräparat und dessen dermatotherapeutische Verwendung. *Berl. Klin. Wochenschr.* **39**, 279 (1902).
- Schilling und Naumann*, Über die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hygiene* **16**, 101 (1912).
- H. Schmidt*¹⁾, Die aromatischen Arsenverbindungen. Berlin 1912.
- ²⁾, Die Diazosynthese aromatischer Arsinsäuren und ihre theoretische Deutung im Zusammenhang mit ähnlichen Reaktionen. Ein arsenhaltiges Nebenprodukt. *Liebigs Ann.* **421**, 159 (1921).
- J. H. Schmidt*, Einwirkung von Arsentrichlorid auf Anilin. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **43**, 2449 (1921).
- E. Schmitz*, Versuche über die Haftfestigkeit der Arsensäure am aromatischen Kern. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **47**, 363 (1914).
- Th. Schreus und A. Holländer*, Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut? *Klin. Wochenschr.* **1**, 2089 (1922).
- C. Schulte*, Über Phenylarsensulfide. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **15**, 1955 (1882).
- H. Schulz*, Die Wirkungsweise der Mono- und Diphenylarsinsäure gegenüber dem tierischen Organismus. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **12**, 21 (1879).
- Untersuchungen über Arsenverbindungen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* **11**, 131 (1879).
- J. Schwalbe*, Feindlicher Patentraub und Heilmittelschwindel. *Deutsche Med. Wochenschr.* **41**, 1225 (1915).
- A. Sézary und M. Pomaret*, Principes du traitement arsénobismuthique de la syphilis. *Progr. méd.* **49**, 85 (1922).
- A. E. Sherndal*, Arsphenamin. — Einige seine kolloidalen Eigenschaften beeinflussende Faktoren. *Journ. of laborat. and clin. med.* **7**, 723 (1922).
- G. Siboni*, Kakodylsäure und ihre Verbindungen. *Boll. Chim. Farm.* **41**, 73 (1902).
- Zum Thema der Kakodylate des Eisens. *Boll. Chim. Farm.* **62**, 165 (1923).

- E. Sieburg*, Über Ester aromatischer Arsenverbindungen (der p-Benzarsinsäure) mit Aminosäuren und höheren Alkoholen. *Arch. d. Pharm.* **254**, 224 (1916).
- Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen. *Zeitschr. physiol. Chem.* **97**, 53 (1916).
- M. J. Smith*, Further pharmacological studies on arspenamine. *Journ. Pharm. a. Exp. Therapeutics* **15**, 279 (1921).
- A. Sonn*, Notiz über die Einwirkung von Arsensäure auf mehrwertige Phenole. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **52**, 1704 (1919).
- W. Steinkopf* und *M. Bauermeister*, Studien in der Thiophenreihe. Über Quecksilber- und Arsen-Thiophenverbindungen. *Liebigs Ann.* **413**, 331 (1917).
- W. Steinkopf* und *W. Mieg*, Über Arsinrhodanide und einige andere organische Arsenabkömmlinge. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **53**, 1013 (1920).
- W. Steinkopf* und *J. Mueller*, Zur Kenntnis organischer Arsenverbindungen II. Die Einwirkung von Bromcyan auf Triäthylarsin. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **54**, 841 (1921).
- W. Steinkopf* und *A. Wolfram*, Zur Kenntnis organischer Arsenverbindungen III. Die Einwirkung von Bromcyan auf Cyclopentamethylenphenylarsin. *Ber.* **54**, 848 (1921).
- W. Steinkopf* und *G. Schwen*¹⁾, Zur Kenntnis organischer Arsenverbindungen. IV. Über die Einwirkung von Halogenalkyl auf Kakodyle und eine neue Bildung von Tetraalkyl- (bzw. aryl)-arsoniumtrijodiden. *Ber.* **54**, 1437 (1921).
- ²⁾ V. Über die Einwirkung von Bromcyan auf phenylierte tertiäre Arsine. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **54**, 2791 (1921).
- ³⁾ VI. Über die Spaltung von alkylierten bzw. arylierten Arsinoxybromiden. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **54**, 2802 (1921).
- ⁴⁾ VII. Über die Anlagerungsprodukte von Jodoform an Salze von organischen Basen dreiwertiger Elemente. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **54**, 2969 (1921).
- W. Steinkopf*, *H. Donat* und *P. Jaeger*, VIII, Über die Einwirkung von Bromcyan auf tertiäre Arsine. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **55**, 2597 (1922).
- C. Stern*, Über die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injektion konzentrierter Lösungen. *Deutsche Med. Wochenschr.* **42**, 416 (1916).
- J. Stieglitz*, *N. Kharasch* und *M. Hanke*, Darstellung von 5,5'-Quecksilber-bis-3-nitro-4-oxyphenylarsinsäure. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **43**, 1185 (1921).
- Strogaja*, Die Dauer der Arsenausscheidung mit dem Harn nach einer subcutanen und intravenösen Salvarsaninjektion. *Anz. f. allg. Hyg., prakt. u. ger. Med.* **1912**, Juli.
- H. Strughold*, Die Wirkung der Kampfstoffe Diphenylarsinchlorid (Blaukreuzstoff) und Äthylarsindichlorid auf die Haut des Menschen. *Zeitschr. f. Biologie.* **78**, 195 (1923).
- C. Strzyzowski*, Über eine im Salvarsan (606) in sehr geringen Mengen vorkommende Schwefelverbindung. *Korr.-Bl. Schweiz. Ärzte* **47**, 176 (1917).
- A. Strücker*, Zur Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans. *Arch. f. Dermatol. u. Syph.* **120**, 589 (1914).
- G. Stümpke* und *P. Siegfried*, Über das Verhalten des Salvarsans im Organismus. *Deutsche Med. Wochenschr.* **37**, 1793 (1911).
- G. Sturniolo* und *G. Bellinzoni*, Über Diphenylcyanarsin. *Boll. Chin. Farm.* **58**, 409 (1920). *Gazz. Chim. Ital.* **49**, II, 326 (1920).
- L. J. Thénard*, Mémoire sur la liqueur fumante de *Cadet*. *Ann. d. Chim.* **52**, 54 (1804).
- H. W. Thomas* und *A. Breinl*, Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping Sickness. *Liverpool school of tropical medicine, Memoir* **16** (1905).

- C. Tollens*, Über die Kolloidnatur des Quecksilbers bei der intravenösen Injektion von Neosalvarsan-Quecksilbersalzmischungen. Münch. Med. Wochenschr. **69**, 15 (1922).
- P. Uhlenhuth* und *G. Hügel*, Weitere Mitteilungen über die chemotherapeutische Wirkung neuer Antimonpräparate bei Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten. Deutsch. Med. Wochenschr. **39**, 2455 (1913).
- Uhlenhuth* und *Manteufel*, Chemotherapeutische Versuche mit einigen neueren Atoxylpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Syphilis. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. **1**, 108 (1909).
- Uhlenhuth* und *P. Mulzer*, Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischer Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Syphilis. Deutsch. Med. Wochenschr. **36**, 1262 (1910).
- Uhlenhuth* und *Seiffert*, Zur Chemotherapie der Kaninchensyphilis mit organischen Antimonpräparaten. Zentralbl. f. Bakter. Orig. **89**, 177 (1922). (Bericht über die 9. Tagung der deutschen Vereinigung für Mikrobiologie).
- R. H. Uhlinger* und *R. V. Cook*, Herstellung von Methylchlorarsin. Journ. Ind. a. Engin. Chem. **11**, 105 (1919).
- K. Ullmann*, Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Injektionen organischer Arsenpräparate, insbesondere von Salvarsan. Münch. Med. Wochenschr. **58**, 1377 (1911).
- Die Ausscheidungs- und Remanenzverhältnisse des Salvarsans in ihren Beziehungen zur Therapie. Wiener Klin. Wochenschr. **25**, 159 (1912).
 - Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. Arch. f. Dermatol. u. Syph. **114**, 511 (1912).
 - Zur Frage der Parasitotropie und Toxizität des Salvarsans (Neosalvarsans). Wiener Klin. Wochenschr. **26**, 161, 216 (1913).
- F. P. Underhill* und *S. H. Davis*, The excretion of arsenic after serial administration of arsphenamine and neoarsphenamine. Arch. of Dermatol. a. Syphilol. **5**, 40 (1922).
- P. Uselli*, L'eliminazione dell' arsenico nei curati col 606. Giorn. Ital. Malattie Veneree **53**, Nr. 2 (1912).
- F. Utz*, Über den Nachweis von Arsen im Salvarsan und Neosalvarsan. Pharmaz. Zentralhalle **61**, 39 (1920).
- Vorsicht vor Salvarsanfälschungen. Südd. Apoth.-Ztg. **59**, 855 (1919).
 - Weitere Mitteilungen über die Untersuchung von Salvarsan und Neosalvarsan. Süddeutsch. Apoth.-Ztg. **60**, 187 (1920).
 - Weitere Beiträge zur Untersuchung von Salvarsan und Salvarsanpräparaten. Pharmaz. Zentralhalle **62**, 65 (1921).
 - Über die quantitative Bestimmung des Arsens im Salvarsan und Neosalvarsan. Süddeutsch. Apoth.-Ztg. **61**, 87 (1921).
 - Über die quantitative Bestimmung des Arsens im Harn. Süddeutsch. Apoth.-Ztg. **62**, 453, 464 (1922).
- A. Valenti*, Contributo allo studio del comportamento nell' organismo di alcuni derivati arsenicali organici (salvarsan e cacodilato di sodio). Arch. Farmacol. Sperim. **13**, 165 (1912).

- A. *Valeur* und R. *Delaby*, Über die Darstellung der Äthylarsinsäure. Bull. Soc. Chim. de France [4], **27**, 366 (1920).
- J. *Vial*, A propos du sort des arsénicaux antisypilitiques dans l'organisme. Compt. rend. soc. biol. **88**, 525 (1923).
- D. *Vitali*¹⁾, Über das Verhalten der Kakodylsäure und des Arrhenals im *Marshs*chen Apparat. Unterscheidende Charaktere dieser beiden Arsenverbindungen. Boll. Chim. Farm. **42**, 641 (1903).
- ²⁾, Über die Alkaloidsalze der Monomethylarsinsäure (Arrhenalsäure). Boll. Chim. Farm. **44**, 229, 265 (1905).
- ³⁾, Über die Ausscheidung der Kakodylsäure und über ihren Nachweis in Vergiftungsfällen. Boll. Chim. Farm. **40**, 657 (1901).
- H. V. *Veley*, The affinity constants of aminocarboxylic and aminosulfonic acids as determined by aid of methylorange. Journ. Chem. Soc. London **91**, 153 (1907).
- C. *Voegtlin* und J. M. *Johnson*, The preparation of sulfarsphenamine. Journ. Amer. Chem. Soc. **44**, 2573 (1922).
- C. *Voegtlin*, J. M. *Johnson* und H. *Dyer*, Sulfarsphenamine. Its manufacture and its chemical and chemotherapeutic properties. Public Health Reports **37**, 2783 (1922).
- C. *Voegtlin* und H. W. *Smith*, Quantitative studies in chemotherapy. II. The trypanocidal action of arsenic compounds. Journ. Pharm. a. exper. Therapeutics **15**, 475 (1920).
- — III. The oxydation of arsphenamine (salvarsan). Journ. Pharm. a. Exper. Therap. **16**, 199 (1921).
- — IV. The relative therapeutic value of arsphenamine and neoarsphenamine of different manufacture. Journ. Pharm. a. Exper. Therap. **16**, 449 (1921).
- — V. Intravenous versus intramuscular administration of arsphenamine curative power and minimum effective dose. Journ. Pharm. a. Exper. Therap. **17**, 357 (1921).
- C. *Voegtlin* und J. W. *Thompson*, Quantitative studies in chemotherapy. VI. Rate of excretion of arsenicals, a factor governing toxicity and parasitocidal action. Journ. of pharmacol. a. experim. therapeutics **20**, 85 (1922).
- C. *Voegtlin*, H. A. *Dyer* und D. W. *Miller*, Quantitative studies in chemotherapy. VII. Effect of ligation of the ureters or bile duct upon the toxicity and trypanocidal of arsenicals. Journ. of pharmacol. a. experim. therapeutics **20**, 129 (1922).
- F. *Waga*, Über Magnesiumdiphenyl. *Liebigs Ann.* **282**, 320 (1894).
- J. *Webster*, Excretion and secretion of salvarsan and neosalvarsan. Analyst, London. **41**, 231 (1916).
- W. *Wechselmann*, G. *Lockemann* und W. *Ulrich*, Über den Arsengehalt von Blut und Harn nach intravenöser Einspritzung verschiedener Salvarsanpräparate und seine Beziehung zu den Salvarsanschädigungen. Arch. f. Dermatol. u. Syph. **142**, 163 (1923).
- W. *Wedemann*, Toxikologische Versuche mit Atoxyl an zahmen Ratten. Arbeiten a. d. kais. Gesundh.-Amt **28**, 585 (1908).
- R. *Weichbrodt*, Experimentelle Untersuchungen zur Salvarsantherapie der Paralyse. Deutsche Med. Wochenschr. **47**, 69 (1921).
- R. F. *Weinland* und J. *Heinzler*, Über Arsensäure-Brenzkatechinverbindungen. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **52**, 1316 (1919).
- — Über die Brenzkatechin-Arsensäure. Ber. **53**, 1358 (1920).

- Ch. Weiss*, Phenol elimination in the dog after intravenous injection of neoarsphenamine. *Proceed. Soc. Experim. Biology and Medicine*, **17**, 103 (1920).
- Ch. Weiß und G. W. Raiziss*, The elimination of arsenic in the urine of syphilitic patients after intravenous injection of arsphenamin. *Arch. of internat. med.* **30**, 85 (1922).
- H. Weyl*, Eine Methode zur colorimetrischen Bestimmung von Altsalvarsan und Neo-salvarsan. *Klin. Wochenschr.* **2**, 745 (1923).
- Die Beeinflussung der Adsorptionsvorgänge durch Gegenwart von Kolloiden im Solzustand. *Kolloid-Zeitschr.* **32**, 311 (1923).
- C. F. Whitmore und C. James*, Sebacates and cacodylates of rare earths. *Journ. Amer. Chem. Soc.* **35**, 127 (1913).
- H. Wieland*, Einige Beiträge zur Kenntnis der organischen Arsenverbindungen. *Liebigs Ann.* **431**, 30 (1923).
- H. Wieland und W. Rheinheimer*, Über ringförmige Arsenverbindungen der aromatischen Reihe. *Liebigs Ann.* **423**, 1 (1921).
- W. H. Wilcox und J. Webster*, The toxicology of salvarsan. *Brit. med. Journ.* **1916**, I, 474.
- R. Willstätter*, *Paul Ehrlich-Festschrift*, Jena 1914, S. 415.
- T. F. Winmill*, Asymmetric quaternary arsonium compounds and their attempted resolution. *Journ. Chem. Soc. London.* **101**, 718 (1912).
- F. Wöhler*, Über eine arsenikhaltige organische Verbindung aus Buttersäure. *Liebigs Ann.* **68**, 127 (1848).
- W. L. Yakimoff und N. Kohl-Yakimoff*, Der Einfluß von Mikroben auf die Wirkung des Salvarsans. *Münch. Med. Wochenschr.* **58**, 2601 (1911); **59**, 124 (1912).
- Y. Yasaki*, Die Wirkung von Salvarsan auf Serum. *Biochem. Zeitschr.* **137**, 450 (1923).
- P. Yvon*, Über den Arsenanilinbrechweinstein. *Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc.* **150** 834 (1910). *Journ. Pharm. Chim.* [7], **1**, 473 (1910).
- E. V. Zappi¹⁾*, Note préliminaire sur une nouvelle chaîne hétérogène contenant de l'arsenic dans le noyau: la cyclopentaméthylèneméthylarsine. *Bull. Soc. Chim.* [4], **19**, 151 (1916).
- ²⁾ La méthylarsépédine (cyclopentaméthylèneméthylarsine. *Bull. Soc. Chim.* [4], **19**, 290 (1916).
- ³⁾ Einwirkung von Magnesium und von Zink auf Methylarsindichlorid. *Bull. Soc. Chim.* [4], **23**, 322 (1919).
- E. V. Zappi und J. S. Landaburu*, Über neue Salze des As-dimethylarsepedins. *Bull. Soc. Chim.* [4], **23**, 324 (1919).
- J. v. Zawidzki¹⁾*, Über den amphoteren Charakter der Kakodylsäure. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **36**, 3325 (1903); **37**, 153 (1904).
- ²⁾ Über die basischen Eigenschaften der Kakodylsäure und des Harnstoffes. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* **37**, 2289 (1904).

Verzeichnis der Patente.

- W. Adler*, Karlsbad. V. z. D. einer α -Naphtholarsinsäure. D.R.P. **205775**. 6. 11. 07.
- V. z. D. von Arsinosalicylsäure (OH): COOH: As O₃ H₂ = 1: 2: 4). D.R.P. **215251**. 6. 11. 07.

- Agfa*, Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation, Berlin-Treptow. V. z. H. von Azofarbstoffen aus p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **212018**. 28. 6. 07.
- V. z. D. von Polyazofarbstoffen unter Verwendung von p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **212304**. 7. 7. 07.
- V. z. H. eines primären Disazofarbstoffes aus p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **216223**. 15. 4. 08.
- V. z. D. von Polyazofarbstoffen unter Verwendung von p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **222063**. 22. 3. 08.
- V. z. H. von Quecksilbersalzen der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **237187**. 29. 4. 08. (A.P. 938939/09 [*Altschul*].)
- V. z. H. wasserlöslicher Quecksilberarsenpräparate. D.R.P. **239557**. 6. 6. 08.
- V. z. D. von p-Aminophenylarsinsäure. Pat.-Anm. **A. 15723**. 14. 3. 10. Versagt 1911.
- August Albert*, München. Derivatives of organic arsenic compounds. A.P. **1425929**. 15. 8. 22.
- Process of manufacturing new arsenic oxides or arsenobenzols. A.P. **1425930**. 15. 8. 22.
- Method of producing new aromatic compounds containing carbonylgroups with trivalent arsenic. A.P. **1425931**. 15. 8. 22.
- H. Bart*, Bad Dürkheim. V. z. D. von organischen Arsenverbindungen. D.R.P. **250264**. 8. 1. 10. (A.P. 1061587. E.P. 568/11.) D.R.P. **254092**. 8. 12. 10. D.R.P. **254345**. 3. 11. 10. Zusatz zu 250264. D.R.P. **267082**. 26. 3. 12. D.R.P. **268132**. 20. 9. 12. Zusatz zu 250264.
- V. z. D. von Reduktionsprodukten organischer Arsenverbindungen. D.R.P. **270568**. 25. 11. 11.
- V. z. D. von leicht löslichen organischen Arsenverbindungen. D.R.P. **272035**. 14. 5. 12.
- V. z. D. von organischen Arsenverbindungen. Pat.-Anm. B. **60657**. 2. 11. 10.
- V. z. D. von nitro- und nitrooxyphenylarsinigen Säuren. Pat.-Anm. B. **60658**. 2. 11. 10. Versagt 1913.
- V. z. D. von Reduktionsprodukten organischer Arsenverbindungen. Pat.-Anm. B. **60659**. 2. 11. 10.
- V. z. D. von Reduktionsprodukten organischer Arsenverbindungen. Pat.-Anm. B. **68456**. 8. 5. 11. Zurückgezogen 1913.
- Farbenfabriken vorm. *F. Bayer & Co.*, Leverkusen¹⁾, V. z. D. von Arsenverbindungen der aromatischen Reihe. D.R.P. **281049**. 24. 7. 13. (Schw. P. 63276, 65022.)
- V. z. D. von halogenierten Arsinsäuren. D.R.P. **296915**. 9. 2. 15. (A. P. 1201692 [*Callsen* und *Grütiefen*] Schw. P. 74891.)
- V. z. H. arsenhaltiger Verbindungen des Yohimbins. D.R.P. **337732**. 6. 5. 15.
- V. z. D. eines Quecksilbersalzes der p-Aminophenylarsinsäure. Pat.-Anm. F. **24523**. 19. 11. 07. Zurückgezogen 1910. (A. P. 914408 [*Grütiefen*]. F. P. 396142. E. P. 24428/08).
- Arsinsäuren aliphatischer Carbonsäuren. Ö.P. **93325**. 20. 9. 21. Schwz. P. 97977. 20. 9. 21. Deutsche Priorität vom 18. 10. 20.
- Albert Bernard* Nachf. Einhornapotheke, Berlin. V. z. H. von in Wasser leicht löslichen Derivaten des Succinimidquecksilbers. D.R.P. **302156**. 16. 9. 16.

- P. Bévenгут*, Procédé permettant de contrôler l'état de conservation ou de bonne préparation des composés arsénicoorganiques tels que les arsénobenzols et leurs dérivés. F. P. **540391**. 27. 1. 21.
- C. F. Boehringer & Söhne*, Mannheim-Waldhof. V. z. D. von Arsinsäuren der Indolreihe. D.R.P. **240793**. 24. 3. 10.
- V. z. H. von in Wasser leicht mit neutraler Reaktion löslichen Derivaten des Bismethylaminotetraminoarsenobenzols. D.R.P. **269660**. 24. 1. 13. (A. P. 1081074—13 [*L. Ach* und *A. Rothmann*]. E. P. 996/13. 1667/14.)
 - V. z. D. eines Bismethylamino-tetraminoarsenobenzols. D.R.P. **285572**. 14. 5. 12. (A. P. 1081079 [*L. Ach* und *A. Rothmann*]. Belg. P. 253069/13. Holl. P. 2022. Schw. P. 64347/13.)
 - V. z. D. eines Bismethylhydrazinotetraminoarsenobenzols. D.R.P. **285573**. 12. 12. 12.
 - V. z. D. von Mononitro- und Dinitroaminobenzolarsinsäuren bzw. deren in der Aminogruppe substituierten Derivaten. D.R.P. **285604**. 25. 12. 12. (E. P. 29546/12. Belg. P. 263460.)
 - V. z. D. von 2-Chlor-4-dimethylaminobenzol-1-arsinsäure. D.R.P. **286546** 4. 2. 13. (A. P. 1156045/15 [*L. Ach* und *A. Rothmann*].)
 - V. z. D. von aminosubstituierten Arylarsinsäuren. D.R.P. **286547**. 14. 1. 14.
 - V. z. D. eines Bismethylaminotetraminoarsenobenzols. D.R.P. **286667**. 15. 10. 12. Zus. z. 285572. D.R.P. **286668**. 14. 1. 13. Zus. zu 285572.
 - V. z. D. von Dichlor- und Dibrombismethylaminotetraminoarsenobenzolen. D.R.P. **286669**. 3. 7. 13. (E. P. 15657/14. A. P. 1180627.)
 - V. z. D. eines Hexaminoarsenobenzols. D.R.P. **286854**. 5. 3. 13. (E. P. 8137/13. A. P. 1156044/15 [*L. Ach* und *A. Rothmann*].) D.R.P. **286855**. 30. 8. 13. Zus. zu 286854.
 - V. z. H. von in Wasser leicht mit fast neutraler Reaktion löslichen Derivaten kernsubstituierter Bismethylaminotetraminoarsenobenzole. D.R.P. **291317**. 20. 6. 14. Zus. z. 269660. (E. P. 87759/15.)
 - V. z. D. von Dinitroalkylaminobenzolarsinsäuren. D.R.P. **292546**. 28. 4. 15. Zus. z. 285604.
 - V. z. D. eines Hexaminoarsenobenzols. Pat.-Anm. B. **66891**. 1. 4. 12. (A. P. 1156044. E. P. 7488/13. Schw. P. 63441.)
 - V. z. D. von in Wasser leicht mit neutraler Reaktion löslichen Derivaten des Bismethylaminotetraminoarsenobenzols. Pat.-Anm. B. **68941**. 25. 9. 12. (Belg. Pat. 264043.)
 - V. z. D. eines Hexaminoarsenobenzols. Pat.-Anm. B. **69138**. 14. 10. 12. Zus. zu Anm. B. 66891. Zurückgezogen 1913.
- Boots Pure Drug Company* und *Leonard Anderson*, Manufacture of derivative of 3,3'-Diamino-4,4'-dihydroxyarserobenzene. E. P. **177283**. 7. 1. 21.
- Leopold Cassella*, Frankfurt a. M. V. z. D. von Arsinsäuren der Acridinreihe. D.R.P. **359447**. 20. 2. 20. (A. P. 1408974 [*L. Benda*].)
- Chemische Fabrik *Pfersee*, Augsburg. V. z. D. von Verbindungen des Kaseins mit Arsen. D.R.P. **104496**. 24. 4. 98.
- A. Dering*, Fürth i. B. V. z. H. von wasserlöslichen, haltbaren Verbindungen des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzols. D.R.P. **261542**. 19. 10. 12.

- Dr. G. Frank und Dr. B. Laquer, Wiesbaden. V. z. H. einer organischen Arsenverbindung. D.R.P. **133269**. 23. 7. 01.
- J. Gnezda, Zagreb. V. z. D. von Arseneiweißverbindungen, welche neben Arsen Phosphor- oder Schwefelsäurereste in fester Bindung enthalten. D.R.P. **201370**. 27. 11. 06.
- Chemische Werke Grenzach, V. z. D. von Äthanoltrialkylarsoniumhydroxyden und ihren Salzen. D.R.P. **303032**. 25. 1. 16. D.R.P. **305772**. 25. 1. 16.
- F. Heinemann, Berlin. V. z. D. von Arsen und von Phosphor enthaltenden Fettsäuren sowie deren Salzen. D.R.P. **257641**. 30. 11. 11. (F. P. 449014/12 [Bayer] A. P. 1082509/510/13 [E. Fischer]. E. P. 18732/12. 10378/79/13.)
- V. z. D. von arsenhaltigen Fettsäuren. D.R.P. **268829**. 28. 12. 12. Zus. z. 257641.
 - V. z. D. von Salzen arsen- und phosphorhaltigen Fettsäuren. D.R.P. **271158**. 3. 1. 13. Zus. zu 257641. (E. P. 29741/13.)
 - V. z. D. von Arsen und von Phosphor enthaltenden Fettsäuren. D.R.P. **271159**. 31. 1. 13. Zus. zu 257641.
 - V. z. D. von Derivaten arsen- und phosphorhaltiger Fettsäuren. D.R.P. **273219**. 26. 3. 13. Zus. zu 257641.
 - V. z. D. arsenhaltiger Säuren und ihrer Salze. D.R.P. **291614**. 22. 2. 14. Zus. zu 257641. (E. P. 295/15. A. P. 1178708/16 [E. Fischer].)
- Chemische Fabrik von Heyden, Radebeul b. Dresden. V. z. D. von kernmerkurierten Derivaten aromatischer Oxyssäuren. D.R.P. **255030**. 25. 1. 11.
- V. z. D. von Phenylarsinsäure. D.R.P. **264924**. 9. 11. 10.
 - V. z. H. von organischen Arsen-Antimonverbindungen. Pat.-Anm. C. **23917**. 30. 9. 13. Pat.-Anm. C. **24160**. 3. 12. 13. Pat.-Anm. C. **25978**. 10. 6. 15.
 - V. z. H. von organischen Antimon- und Arsen-Antimonverbindungen. Pat.-Anm. C. **24107**. 21. 11. 13.
 - V. z. H. von arsenhaltigen Harnstoffen und Thioharnstoffen. Pat.-Anm. C. **25720**. 19. 7. 15. Pat.-Anm. C. **25719**. 19. 7. 15.
 - V. z. H. von Arsen-Antimonverbindungen. Pat.-Anm. C. **26316**. 29. 8. 16.
- Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst a. M., V. z. D. von carboxylierten Acylaminophenyl- und tolylarsinsäuren. D.R.P. **203717**. 15. 8. 07. (A. P. 907016/08 [Ehrlich und Bertheim].)
- V. z. D. von p-Arylglycinarsäuren. D.R.P. **204664**. 1. 8. 07.
 - V. z. D. von Oxyarylarsinsäuren. D.R.P. **205616**. 7. 8. 07.
 - V. z. D. von am Arsen geschwefelten Derivaten der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **205617**. 23. 11. 07.
 - V. z. D. von Derivaten des Phenylarsenoxyds und Arsenobenzols. D.R.P. **206057**. 9. 4. 07. (E. P. 17619/07. A. P. 888321/08. 907016/08 [Ehrlich und Bertheim].)
 - V. z. D. der m-Aminophenylarsinsäure (Metarsanilsäure). D.R.P. **206344**. 1. 12. 07.
 - V. z. D. von Arsenophenolen. D.R.P. **206456**. 6. 12. 07. (E. P. 9855/08. A. P. 907978 — 08. 909380/09 [Ehrlich und Bertheim].)
 - V. z. D. von Derivaten des Phenylarsenoxyds und Arsenobenzols. D.R.P. **212205**. 5. 2. 08. Zus. zu 206057.
 - V. z. H. von unsymmetrischen Harnstoff- und Thioharnstoffderivaten der Arsanilsäure, ihrer Homologen und Derivate. D.R.P. **213155**. 20. 8. 07. Zus. zu 191548. (E. P. 17139/08. Fr. P. 392857/08. 401586/08. A. P. 937929/09 [Ehrlich und Bertheim].)

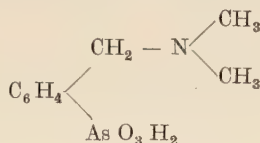
- Farbwerke *Meister Lucius & Brüning*, Höchst a. M., V. z. D. von Oxyarylarsenoxyden. D.R.P. **213594**. 5. 2. 08.
- V. z. D. von Arsenoarylglykol- und -thioglykolsäuren. D.R.P. **216270**. 9. 10. 08. Zus. zu 206456. (E. P. 4246/09.)
- V. z. D. von Homologen der 1-Aminobenzol-4-arsinsäure. D.R.P. **219210**. 20. 7. 07. (E. P. 855/08. 14937/08. A. P. 913940/09 [*Benda*].)
- V. z. D. von Oxyarylarsinsäuren. D.R.P. **223796**. 7. 8. 07. Zus. zu 205616.
- V. z. D. von Aminoderivaten der Oxyarylarsinsäuren und deren Reduktionsprodukten. D.R.P. **224953**. 10. 6. 09. (A. P. 986148/11 [*Ehrlich* und *Bertheim*]. E. P. 13485/10.)
- V. z. D. einer Nitro-1-aminophenyl-4-arsinsäure. D.R.P. **231969**. 15. 7. 09. **232879**. 8. 10. 09. Zus. zu 231969.
- V. z. D. von Nitrooxyarylarsinsäuren. D.R.P. **235141**. 25. 5. 10. (*Benda*).
- V. z. D. von Aminooxyarylarsenoxyden. D.R.P. **235391**. 3. 11. 09. Zus. zu 213594.
- V. z. D. von Arsenophenolen. D.R.P. **235430**. 28. 7. 10. Zus. zu 206456.
- V. z. D. von diazotierten Derivaten der Nitroaminoarylarsinsäuren. D.R.P. **243648**. 14. 8. 10. (E. P. 15438/11.)
- V. z. D. der 5-Nitro-2-aminobenzol-1-arsinsäure. D.R.P. **243693**. 29. 12. 10. (A. P. 1036784 [*Benda*] E. P. 29196/1911.)
- V. z. D. von p-Amino-m-oxyarylarsinsäuren. D.R.P. **244166**. 22. 10. 11. (*Benda*).
- V. z. D. von Aminooxyderivaten des Arsenobenzols und dessen Homologen. D.R.P. **244789**. 6. 10. 10. Zus. zu 224953. (A. P. 1028101 [*Benda*]) D.R.P. **244790**. 22. 10. 10. Zus. zu 224953.
- V. z. D. von Nitrooxyarylarsinsäuren. D.R.P. **245536**. 23. 2. 11. Zus. zu 235141.
- V. z. D. von neutral reagierenden wasserlöslichen Derivaten des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxarsenobenzols. D.R.P. **245756**. 18. 5. 11. (E. P. 7865/12. 8219/12. Fr. P. 441882. 445325. A. P. 1024993/12 [*Korndörfer*]. 1053300/13. Schw. P. 59813/12. 58521/12.)
- V. z. D. der 2,5-Diaminobenzol-1-arsinsäure. D.R.P. **248047**. 19. 2. 11.
- V. z. D. von in Wasser leicht mit neutraler Reaktion löslichen Derivaten des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzols. D.R.P. **249726**. 14. 2. 11. (E. P. 3615/12. Schw. P. 59272.) D.R.P. **250745**. 18. 3. 11. (E. P. 5797/12. Fr. P. 441392/12. A. P. 1033904. 1048002/12 [*F. Stolz* und *F. Flächer*]. Öst. P. 2335/12. 3096/12. 3097/12. Schw. P. 59812/12.)
- V. z. D. unsymmetrischer aromatischer Arsenverbindungen. D.R.P. **251104**. 16. 4. 11. (E. P. 11709/11. Öst. P. 3994/11.)
- V. z. D. von über die Arsenostufe hinaus reduzierten Substitutionsprodukten aromatischer Arsinsäuren. D.R.P. **251571**. 20. 9. 10. (Öst. P. 3995/11. E. P. 11625/11.)
- V. z. D. unsymmetrischer Arsenverbindungen. D.R.P. **253226**. 10. 10. 11. Zus. zu 251104.
- V. z. D. schwefelhaltiger Derivate von Nitrooxy- und Aminooxyarylarsinsäuren. D.R.P. **253757**. 17. 12. 10. (E. P. 25493/12.)
- V. z. D. von aromatischen Arsenverbindungen. D.R.P. **254187**. 4. 2. 11. (E. P. 11901/11.)
- V. z. D. einer Nitro-3-aminobenzol-1-arsinsäure. D.R.P. **256343**. 22. 12. 11. (E. P. 246668/12. A. P. 1075537. Schw. P. 59669/12.)

- Farbwerke vorm. *Meister Lucius & Brünig*, Höchst a. M., V. z. D. von neutral reagierenden, wasserlöslichen Derivaten des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols. D.R.P. **260235**. 2. 3. 12. (E. P. 8219/12. A. P. 1048002/12. Schw. P. 58522/12. 60428/29.) Zus. zu **245756**.
- V. z. D. einer Nitro-3-aminobenzol-1-arsinsäure. D.R.P. **261643**. 23. 12. 11.
 - V. z. D. von neutral reagierenden, wasserlöslichen Derivaten des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols. D.R.P. **263460**. 2. 4. 12. Zus. zu 245756. D.R.P. **264014**. 12. 5. 12.
 - V. z. D. der Alkalisalze des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzols in haltbarer, fester Form. D.R.P. **264266**. 17. 1. 12. (E. P. 15931/12. A. P. 1059983/13 [*Ehrlich* und *Bertheim*]. A. P. 1078135/13 [*Ehrlich* und *Reuter*]. Fr. P. 445325/12.)
 - V. z. D. von Dinitrophenylarsinsäure. D.R.P. **266944**. 17. 11. 11. (E. P. 24667/12. A. P. 1075537/38 [*Benda*]. Schw. P. 59668/12.)
 - V. z. D. einer Nitroaminobenzolarsinsäure. D.R.P. **267307**. 17. 11. 11. (E. P. 24668/12.)
 - V. z. D. von Arsenoedelmetallpräparaten. D.R.P. **268220**. 21. 7. 12. (E. P. 24420/12.) D.R.P. **268221**. 27. 9. 12. Zus. zu 268220.
 - V. z. D. von gemischten Arsen-Phosphor-, Arsen-Arsen-, Arsen-Antimon-, Arsen-Selen- und Arsen-Tellurverbindungen. D.R.P. **269699**. 8. 10. 12. D.R.P. **269700**. 19. 10. 12. Zus. zu 269699.
 - V. z. D. von Arsen-Antimonverbindungen. D.R.P. **269743**. 12. 9. 12. (E. P. 17533/13.) D.R.P. **269744**. 27. 9. 12. Zus. zu 269743. (A. P. 1108514.)
 - V. z. D. von Arsen-Wismutverbindungen. D.R.P. **269745**. 27. 9. 12. Zus. zu 269743.
 - V. z. D. von 3,3'-Dinitro-4,4'-dioxyarsenobenzol. D.R.P. **269886**. 11. 10. 12. Zus. zu 206456. D.R.P. **269887**. 9. 1. 13. Zus. zu 206456.
 - V. z. D. von Arsenometallpräparaten. D.R.P. **270253** (Zus. zu 268220). 15. 9. 12. (E. P. 24420/12. A. P. 1091881/14 [*P. Ehrlich*, *B. Reuter*, *P. Karner*].) D.R.P. **270256**. 5. 10. 12. Zus. zu 268220. D.R.P. **270257**. 8. 10. 12. Zus. zu 268220. D.R.P. **270258**. 15. 10. 12. Zus. zu 268220.
 - V. z. D. von unsymmetrischen Arsenoverbindungen. D.R.P. **270254**. 25. 9. 12. Zus. zu 251104. (E. P. 14409/13. A. P. 1017657 [*Ehrlich* und *Bertheim*])
 - V. z. D. von Arsen-Antimonverbindungen. D.R.P. **270255**. 5. 10. 12. Zus. zu 251104. (E. P. 19778/13.)
 - V. z. D. von Metalladditionsverbindungen an gemischte Arsen-Phosphor- und Arsen-Antimonverbindungen. D.R.P. **270259**. 19. 10. 12. Zus. zu 268220.
 - V. z. D. von die Arsenogruppe enthaltenden Azofarbstoffen. D.R.P. **271271**. 19. 2. 13. (E. P. 2090/14. E. P. 15950/14.)
 - V. z. D. einer Dioxybenzolarsinsäure. D.R.P. **271892**. 12. 11. 12.
 - V. z. D. von neutral reagierenden usw. D.R.P. **271893**. 1. 2. 13. Zus. zu 245756.
 - V. z. D. des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols. D.R.P. **271894**. 1. 2. 13. Zus. zu 206456. (A. P. 1028101.)
 - V. z. D. aromatischer Quecksilberverbindungen. D.R.P. **272289**. 30. 1. 13.
 - V. z. D. einer Dioxybenzolarsinsäure. D.R.P. **272690**. 14. 12. 12.
 - V. z. D. von Schwermetalladditionsverbindungen aromatischer Arsenoverbindungen. D.R.P. **275216**. 1. 3. 13. Zus. zu 268220. D.R.P. **281101**. 17. 7. 13. Zus. zu 268220.

- Farbwerke vorm. *Meister Lucius & Brüning*, Höchst a. M., V. z. D. von arsenhaltigen Azofarbstoffen. D.R.P. **278421**. 27. 7. 13.
- V. z. D. von Derivaten des 3-Amino-4-oxybenzolarsins. D.R.P. **278648**. 20. 2. 13.
 - V. z. D. von aminosubstituierten Arsenverbindungen. D.R.P. **286432**. 23. 10. 13. Zus. zu 206456,
 - V. z. D. haltbarer Präparate der Alkalisalze des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols D.R.P. **292149**. 10. 4. 14. (E. P. 24152/14. A. P. 1191997. 25. 7. 16 [*B. Reuter, K. Streitwolf* und *Farbwerke Höchst*].)
 - V. z. D. unsymmetrischer aromatischer Arsenverbindungen. D.R.P. **293040**. 25. 12. 14. (E. P. 17482/15.)
 - V. z. D. eines Bismethylamino-tetramino-arsenobenzols. D.R.P. **293842**. 15. 10. 12. Zus. zu 285572.
 - V. z. D. von stickstoffhaltigen Arsenobenzolderivaten. D.R.P. **294276**. 5. 9. 15.
 - V. z. D. eines Bismethylamino-tetramino-arsenobenzols. D.R.P. **294731**. 15. 10. 12. Zus. zu 285572.
 - V. z. D. von Arsenverbindungen der Pyrazolonreihe. D.R.P. **313320**. 16. 12. 17. (Ö. P. 88635. 15. 11. 21. Schw. P. 90186, 90882/86. Norw. P. 32005. 30. 12. 18. E. P. 146870. 15. 12. 17.)
 - V. z. D. von Carbaminsäurederivaten der Pyrazolonreihe. D.R.P. **360424**. 14. 2. 20.
 - V. z. D. von in Lösung haltbaren Derivaten des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols. D.R.P. **375717**. 13. 12. 19. (E. P. **155574**. 30. 11. 20. Schw. P. 91245. 26. 10. 20 u. 91782. 26. 10. 20. Holl. P. 16974. Öst. P. 89935. 8. 11. 20. A. P. 1431671. 20. 10. 21. (*W. Kolle* und *A. Binz*).
 - V. z. D. von in Lösung haltbaren Arsenobenzolderivaten. D.R.P. **375718**. 8. 2. 21. Zus. zu 375717.
 - V. z. D. von in Lösung haltbaren Arsenverbindungen. D.R.P. **375791**. 14. 1. 21. (E. P. 174078. 12. 1. 22 A. P. **1454748**. 12. 1. 22 [*W. Kolle*].)
 - V. z. D. von Derivaten der Amino-oxyarylsäuren. Pat.-Anm. F. **33613**, 20. 12. 11. Zus. zu 224953. Versagt 1913. (E. P. 25493/12. A. P. 1077462/13 [*Ehrlich* und *Bertheim*].)
 - V. z. D. von ringförmigen Arsenverbindungen der Anthrachinonreihe. Pat.-Anm. F. **42647**. 21. 12. 17.
 - V. z. D. von in Wasser löslichen Arsen- und Antimonverbindungen. Pat. Anm. F. **53174**. 20. 12. 22.
 - V. z. D. von komplexen Verbindungen des Wismuts mit Arsenobenzolderivaten. Pat.-Anm. F. **53841**. 6. 4. 23.
 - Darstellung arsenhaltiger organischer Verbindungen. A. P. **1180627**. 25. 4. 16. (*L. Ach, A. Rothmann, H. Dieterich*.)
- F. Hoffmann-La Roche u. Co.* Grenzach. V. z. D. von Arsensäureverbindungen der höheren mehrwertigen Alkohole und deren Salze. D.R.P. **279254**. 12. 7. 13.
- V. z. D. von arsenhaltigen Verbindungen aus Phosphatiden oder phosphatidhaltigen Stoffen. D.R.P. **282611**. 6. 3. 14.
 - V. z. D. einer organischen Arsensäureverbindung. D.R.P. **287798**. 14. 3. 14.
 - V. z. D. von Allylarsinsäure. Schw. P. **89055**. 26. 7. 20 (E. P. 167157. 29. 6. 21.)
- K. Hottmann*, Bern. V. z. H. einer selenhaltigen Azoverbindung der Phenylarsinsäure. Schw. P. **62027**. 20. 6. 12.

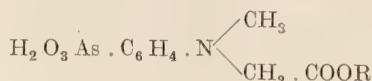
- W. A. Jacobs, W. H. Brown, M. Heidelberger, L. Pearce.* Substituierte Arsanilsäuren. A. P. **1280119—1280127** (1918). (E. P. 120381—120385, 122819, 128181. Schw. P. 92524/25. Holl. P. 6352, 6581.)
- A. Job und H. Guinot,* Amide und Säuren der allgemeinen Formel $R_2As \cdot CONH_2$. E. P. **144806**. (F. P. 521119.)
- P. Karrer,* Frankfurt a. M. V. z. D. von Nitrosoderivaten aromatischer Arsenverbindungen. D.R.P. **256963**. 20. 3. 12.
- V. z. D. von Aminooxyarylarsinsäuren und deren Reduktionsprodukten. Pat.-Anm. K. **51745**. 21. 6. 12. Zurückgezogen 1913.
- R. Kaufmann,* Frankfurt a. M. und *H. Vieth,* Ludwigshafen. V. z. Haltbarmachung wässriger 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzolformaldehydsulfoxylatlösungen. D.R.P. **270672**. 26. 10. 12.
- F. W. Kay,* Manufacture of p-Hydroxyphenylarsinic acid. E. P. **6322/15**.
- F. A. V. Klopfer,* Dresden-Leubnitz, V. z. D. einer Arseneiweißverbindung. D.R.P. **214717**. 10. 7. 08.
- Knoll & Co.,* Ludwigshafen. V. z. D. fester, wasserlöslicher Salze der Arsensäure mit Albumosen. D.R.P. **135306**. 20. 6. 01.
- V. z. D. fester, wasserlöslicher Salze der Arsensäure mit Gelatosen. D.R.P. **135307**. 19. 9. 01.
- V. z. D. fester, wasserlöslicher Salze der Arsensäure mit Albumosen. D.R.P. **135308**. 19. 9. 01. D.R.P. **135309**. 19. 9. 01.
- V. z. D. von 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol. Pat.-Anm. K. **51264**. 27. 3. 12.
- Ph. A. Kober,* Albany, New York, und *E. R. Squibb & Sons,* New-York. Herstellung primärer Arsanilsäure. A. P. **1405228**. 18. 11. 18.
- Lowy Laboratory Inc.,* Hoboken. V. z. H. beständiger, wässriger Lösungen von Arsenobenzolderivaten. E. P. **152298**. 9. 4. 20. (F. P. 538393. 14. 5. 20. Schw. P. 90413. 17. 5. 20.)
- A. Mauersberger,* Nienburg a. S. V. z. H. von o-Guätholmonomethyltrioxyarsenomenthol. D.R.P. **320797**. 12. 9. 15.
- May & Baker Limited* und *A. G. Bates.* Neue Quecksilberverbindung und deren Herstellung. E. P. **8959**. 24. 4. 08.
- R. Meyer u. K. Oechslin.* Darstellung von o-Oxyarylarsinsäuren. F. P. **474056**. 30. 10. 13.
- A. Michaelis,* Rostock. V. z. D. von p-Dimethylaminophenylarsinsäure. D.R.P. **200065**. 21. 7. 07.
- A. Mouneyrat,* Paris. V. z. D. von phosphorhaltigen Derivaten des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols. Pat.-Anm. M. **55286**. 20. 10. 13. (E. P. 9234/14. Belg. P. 247660/13. 252597/13.)
- Préparation de dérivés de l'acide aminophénylarsinique (atoxyl) et de ses homologues. F. P. **401586** (1908).
- Process for the preparation of p-Oxy-m-aminophenylarsinic acid. E. P. **3087/1915**.
- Preparation of aqueous solutions of arsenobenzene derivatives containing the arsenogroup ($-As = As-$) in their molecule. E. P. **112984**. 1. 2. 17.
- Aromatische Arsinsäuren. E. P. **142947**. 20. 2. 19.
- W. W. Myddleton.* p-Oxyphenylarsinsäure. E. P. **119964**. 10. 1. 18.

- C. N. Myers*, Valley Falls, N. Y., übertragen an *H. A. Metz*, New-York. V. z. D. von komplexen Arsen-Antimonverbindungen. A. P. **1422294**. 21. 4. 21. (E. P. 178824. 10. 4. 22.)
- C. J. Oechslin*, Ablon, Frankreich. Mono- und Bis-p-monoalkyl-amino-phenylarsinsäuren. A. P. **1440621**. 2. 4. 21.
- L. F. Paris* u. *A. Perrier*, Darstellung von Diphenylarsinsäure, ihren Nitro-, Amino-, Phenol- und Aminophenolderivaten und ihren Reduktionsprodukten. F. P. **440128**. 13. 2. 12.
- Triphenylarsin. F. P. **504735**. 23. 5. 18.
- Parke, Davis & Co.*, Detroit, und *A. H. C. Heitmann*, Detroit. Aminophenylarsinsäuren. A. P. **1119279**.
- W. J. Pope*. Monoarylsinhalogenide. E. P. **142880**. 11. 6. 18.
- Les Etablissements *Poulenc Frères*, Paris. V. z. D. von Gold in kolloidaler Form enthaltenden Präparaten. D.R.P. **206343**. 18. 7. 07.
- V. z. D. von Monoarylsindichloriden und Diarylsinmonochloriden. D.R.P. **362988**. 12. 3. 20. (F. P. 504170. 16. 2. 18. E. P. 173796. 10. 7. 20.)
- Procédé pour la préparation de l'acide phénylarsinique-amino-acétyl-oxy-isobutyramide. F. P. **543112**. 2. 3. 21.
- Les Etablissements *Poulenc Frères, Fourneau et Madinaveitia*. Préparation de l'acide benzyldimethylamino-arsinique de la forme:



F. P. **541612**. 9. 2. 21.

- Les Etablissements *Poulenc Frères* et *R. Meyer*, Aminophenylarsinsäuren und deren Derivate. F. P. **551627**. 7. 9. 21.
- Les Etablissements *Poulenc Frères* et *K. Oechslin*, Paris. V. z. D. von nitrierten Derivaten der p-Dimethylaminophenylarsinsäure. Pat.-Anm. S. **37864**. 19. 12. 12. (F. P. 449373. E. P. 22521/14.)
- V. z. D. von 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzol. Pat.-Anm. S. **40382**. 24. 10. 13. Versagt. (E. P. 21421/14.)
- V. z. D. von 4-N-Alkylnitrosaminobenzol-1-arsinsäuren. Pat.-Anm. S. **40995**. 31. 12. 13. (F. P. 479646.)
- V. z. D. eines beständigen Derivates des Arsenophenylglycins. Pat.-Anm. E. **20489**. 28. 3. 14. Versagt 1918. (E. P. 18/15. Schw. P. 89468. 9. 1. 15.)
- Darstellung von Dichlorarsinobenzoylchlorid. F. P. **441215**. 20. 5. 11.
- Darstellung von Estern der Phenylmethylglycinarsinsäure der Formel



F. P. **450214**. 13. 1. 12.

- Darstellung einer Nitrooxyphenylarsinsäure. F. P. **451078**. 3. 2. 12.

- Les Etablissements *Poulenc Frères* et *R. Meyer*, Darstellung von Methylphenylglycinarsinsäure und Arsenomethylphenylglycinsäure. F. P. **462276**. 18. 11. 12.
- Darstellung von Mono- und Bis-p-monoalkyl (CH_3 , C_2H_5 , C_5H_{11} usw. $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$)-aminophenylarsinsäuren. F. P. **473704**. 9. 10. 13.
- Gewinnung von o- und m-Nitroalkylphenylglycinarsinsäuren (Alkyl = CH_3 , C_2H_5 usw.) und ihren Reduktionsprodukten. F. P. **473705**. 9. 10. 13.
- Substituted benzene-arsinic acid derivatives. E. P. **22522/14**.
- Aminoaliphatic acids containing an arsenoarylgroup. E. P. **17/1915**, **18/1915**.
- Aliphatische Arsenverbindungen. F.P. **556371**. 30. 12. 21.
- Oxyalkylarsinsäuren. F. P. **556366**. 29. 12. 21.
- E. Remy*, Die quantitative Bestimmung des Neosalvarsans und seine Aufnahme durch Bakterien und Körperzellen. Biochem. Zeitschr. **137**, 133 (1923).
- The *Rockefeller Institute* for Medical Research, New York. E. P. **120381—120385**. (A. P. 1280119—1280127.) Siehe *Jacobs, Brown, Heidelberger* u. *Pearce*.
- V. z. D. der Phenylglycyclamid-p-arsinsäure. Schw. P. **95299**. 28. 10. 18.
- V. z. D. der Phenylglycyl- β -methyluramido-p-arsinsäure. Schw. P. **95195**. 28. 10. 18. Zus. zu Schw. P. 92524.
- G. Roeder*, Charlottenburg. V. z. D. primärer, aromatischer Halogenarsine. Pat.-Anm. R. **41332**. 12. 10. 14.
- H. Rupe*. V. z. D. eines Abkömmlings der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **325640**. 25. 11. 17.
- Chemische Fabrik auf Aktien vorm. *E. Schering*, Berlin. V. z. D. von Acylderivaten der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **268983**. 9. 11. 12.
- C. Schindler*, Berlin. V. z. H. eines Dioxydiaminoarsenobenzolpräparates. D.R.P. **260527**. 18. 11. 10.
- A. E. Sherndal*, Assignor to *H. A. Metz*, New York, Diamino-dioxyarsenobenzene-silver oxide compound and process of making same. A. P. **1446216**. 20. 2. 23.
- C. Sorger*, Frankfurt a. M. V. z. D. von Eisensalzen der Arsenweinsäure und Arsen-citronensäure. D.R.P. **208711**. 23. 11. 07. (E. P. 23330/1908.)
- Kuratorium der *Georg und Franziska Speyerschen Studienstiftung*, Frankfurt a. M. V. z. H. von Säureabkömmlingen der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **191548**. 5. 10. 06.
- V. z. D. von Derivaten der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **193542**. 25. 4. 06.
- V. z. D. von p-Diazophenylarsinsäure. D.R.P. **205449**. 25. 4. 06. (E. P. 3929/07.)
- U. Suzuki*, Tokyo, Japan. Dinatriumsalz des 4,4'-Dioxy-3,3'-diamino-arsenobenzols. A. P. **1440848**, **1440849** und **1440850**. 26. 2. 18.
- H. Thoms*, Berlin-Steglitz. V. z. D. von Thioharnstoffverbindungen der Arsanilsäure ihrer Homologen und Derivate. D.R.P. **294632**. 23. 7. 14.
- Vereinigte Chemische Werke*, Charlottenburg. V. z. D. des Chinin- und Cinchoninsalzes der p-Aminophenylarsinsäure. D.R.P. **203081**. 24. 4. 07.
- H. S. Wellcome* and *F. L. Pyman*. Manufacture of new therapeutic compounds E. P. **855/08**.
- H. S. Wellcome* and *M. Barrowcliff*. Amino- and oxyphenylarsonic acid derivatives. E. P. **12472/08**.

- M. Wiernik, G. Gruettner* u. *O. J. Gruettner*. V. z. D. heterozyklischer organischer Verbindungen. D.R.P. **313876**. 3. 7. 15.
- P. Wolff*, Berlin. V. z. H. von Lösungen wasserunlöslicher, organischer Arsinsäuren und ihrer wasserunlöslichen Salze D.R.P. **213394**. 6. 5. 08.
- V. z. H. von organischen Arsinsäuren durch Erhitzen der arsensauren Salze organischer Basen. W. **29524**. 30. 8. 08. Versagt 1910.
- R. Wolfenstein*, Berlin. V. z. D. von arsenhaltigen organischen Verbindungen. D.R.P. **239073**. 6. 6. 09.
- Zugmeyer* vorm. Dr. *Ernst Bloch*, Basel. V. z. H. arsenhaltiger Verbindungen. Pat.-Anm. Z. **9128**. 1. 7. 14. Versagt 1916.
-

Das Schicksal des Salvarsans im Körper und seine Ausscheidung.

Von A. Stühmer.

Für eine zielbewußte Salvarsanbehandlung wäre die lückenlose Kenntnis des Schicksals dieses Präparates im Körper und seiner Ausscheidung unerläßlich. Leider entspricht der Stand unseres Wissens dieser Forderung keinesfalls. Wohl finden sich in der Literatur vielfach Angaben über die Ausscheidungen der verschiedenen Präparate, ihre Wege und ihre Dauer, wohl haben nahezu sämtliche Autoren, die über Salvarsan berichteten, ihr Augenmerk auf diese wichtigen Fragen gerichtet, aber im ganzen sind doch nur wenige größere Arbeiten erschienen, welche sich eingehender mit der Sache beschäftigen. So hält es heute außerordentlich schwer, aus den zahllosen in der ganzen Salvarsanliteratur zerstreuten Bemerkungen und einzelnen Mitteilungen, zusammen mit den wenigen experimentellen Feststellungen, ein für die Praxis brauchbares Bild dieser verwickelten und doch so überaus wichtigen Verhältnisse zu gewinnen. Wenn der behandelnde Arzt dem obersten Grundsatz, keinen Schaden zu stiften, gerecht werden und damit den noch immer gegen *Ehrlichs* großes Vermächtnis Sturm laufenden Salvarsangegnern jeden Grund zu berechtigter Kritik nehmen will, so muß die Wissenschaft zunächst daran gehen, den bisher noch recht lückenhaften Einblick in die Vorgänge des Salvarsanabbaues im Körper zu vervollständigen, sei es auf dem Wege klinischer Beobachtung, sei es — was mir zunächst aussichtsvoller erscheint — auf dem Wege des Versuches.

So mag es denn als eine Vorarbeit für solche zukünftige Bestrebungen gelten, wenn im folgenden versucht wird, ein Bild des augenblicklichen Standes unserer Kenntnis auf diesem Gebiete zu zeichnen, dient doch eine solche Zusammenstellung häufig dem Zwecke, die Lücken aufzuzeigen und weiteren Untersuchungen die Richtung anzugeben.

Über die großen Schwierigkeiten, welche schon die verschiedenen Arten der Einbringung des Mittels in den Körper einer einheitlichen Auffassung der Ausscheidungs- und Abbauverhältnisse bereiten, könnte man kurzerhand hinweggehen mit dem Hinweis, daß die *intramuskuläre* Injektion ebenso wie die *subcutane*, wohl im Anfang viel geübt, aber jetzt fast völlig von der *intravenösen* abgelöst worden ist und daß daneben die Eingabe durch den Mund (*Köllner* und *Schamberg*, *Sézary*, *Renault*) und durch den Mastdarm (*Fischer* und *Hoppe*, *Mehrtens*, *Noeggerath* und *Reichle*) gar keine

Rolle spielen. Das ist unzweifelhaft richtig, aber der aufmerksame Beobachter der Salvarsanbehandlung von ihren Anfängen an, wird sich häufiger veranlaßt sehen, die Erfahrungen aus der Zeit vor der intravenösen Injektionsmethode immer wieder einmal zum Vergleich heranzuziehen. Ich glaube, daß man sich doch einer Unterlassung schuldig machen würde, wenn man sich nicht jener glänzenden Heilerfolge erinnern würde, die mit der intramuskulären Methode erzielt wurden. Es drängt sich einem bei solchen Vergleichen gelegentlich die Überzeugung auf, daß mit diesen alten Methoden zum mindesten eine andersgeartete Beeinflussung des Krankheitsprozesses erreicht wurde und daß diese mit einer anderen Art des Abbaues in Zusammenhang gebracht werden muß. Aus diesem Grunde kann man auch in der Zeit der fast ausschließlichen intravenösen Anwendung des Salvarsans nicht an diesen sogenannten veralteten Methoden vorübergehen.

Die ersten Mitteilungen über die Ausscheidung bei subcutaner und intramuskulärer Anwendung verdanken wir *Alt* und dessen Mitarbeitern *Fischer* und *Hoppe*. Sie fanden bei subcutaner Injektion noch nach einem Zeitraum von fünf und zehn Tagen As im Urin, im Gegensatz zum Arsacetin und Atoxyl, die beide stets am zweiten Tage ausgeschieden waren. Ihre Angaben wurden im Laufe der Zeit durch verschiedene Mitteilungen erweitert, nachdem auf Grund der Befunde *Orth's*, welche er auf der Königsberger Naturforscherversammlung gezeigt hatte, den durch die intramuskuläre Injektion veranlaßten schweren Gewebszerstörungen mehr Aufmerksamkeit gewidmet wurde. *Ullmann* und *Haudeck* konnten ebenso wie *Schmitt*, *Stühmer* u. a. im Röntgenbild solcher Infiltrate das As als metallischen Schatten nachweisen. Nach den Mitteilungen *Schmitt's* ist die Methode jedoch zu unzuverlässig, um etwa quantitative Beobachtungen damit zu machen. Im ganzen stellte sich vor allem durch die Untersuchungen von *Ullmann* heraus, daß die Ausscheidung bei intramuskulärer und subcutaner Injektion außerordentlich wechselnd war. Sie beginnt zuweilen fast unmittelbar nach der Injektion (*Jeanseime* und *Pomaret*), ist meist am ersten Tage schon recht beträchtlich (*Fischer* und *Hoppe*: 0.0033 g As pro die im Urin) und verläuft dann je nach der Heftigkeit der lokalen Reaktion an der Injektionsstelle mehr oder weniger langsam (*Ullmann*). *Greven* hatte den Eindruck, daß bei subcutaner Injektion die Ausscheidung etwas schneller beendet wurde und sprach deshalb der intramuskulären eine länger dauernde Depotwirkung zu. Bei *Reveridge* und *Walker* finden wir dagegen die Angabe, daß bei subcutaner Injektion in einem Falle noch nach 134 Tagen der 20. Teil des eingeführten As an der Injektionsstelle wieder gefunden wurde. Diese Ausscheidungsdauer würde nicht wesentlich von der der intramuskulären Injektionsart abweichen. Hier fand schon *Sellei* noch nach fünf Wochen deutliche Spuren As. Verfeinerte Untersuchungsmethoden zeigten jedoch, daß noch nach Monaten As nachweisbar blieb (*Frenkel-Heiden* und *Navassart* sieben Monate, *Fischer* und *Cernik* neun Monate). Daß die viel stärker als die alkalische Lösung reizende saure Salvarsanlösung ebenfalls noch nach Wochen Ausscheidung hinterläßt, ist selbstverständlich (*Lockemann*). Auch Bestrebungen, mildere

Injektionsmethoden zu finden, waren nicht recht erfolgreich. Sowohl die *Wechselmannsche* neutrale Emulsion, wie auch das von *Schindler* in die Therapie eingeführte Präparat „Joha“ machen lokal heftige Reaktionserscheinungen, in welchen das As recht lange festgehalten werden kann (*Scholtz*: sieben Wochen).

Einen wohl selten nachgeahmten Versuch machten *Köllner* und *Schamberg*, indem sie Salvarsan per os gaben und dabei die Verträglichkeit bis zu 0·8 g feststellten. Es traten angeblich nur geringfügige Durchfälle auf. Der Einfluß auf den Krankheitsprozeß blieb gering. Sie fanden bei dieser Art der Verabreichung As in Galle und Urin, das aber schon nach 24 Stunden verschwunden gewesen sein soll. Nach unveröffentlichten Versuchen, welche ich bei *Schreiber* ausführte, traten im Tierversuch schon bei relativ geringer Gabe von Alt- oder Neosalvarsan per os schwere Verätzungen der Magenschleimhaut auf. Wenn auch immerhin die Möglichkeit besteht, daß sich der omnivore Mensch in dieser Beziehung anders verhält, als das herbivore Kaninchen, so ermutigen doch die seinerzeit von mir erhobenen Befunde keinesfalls zur Fortsetzung solcher Versuche.

In neuerer Zeit hat *Sézary* mit keratinisierten Neosalvarsanpillen bei gewissen Indikationen (Prophylaxe, Zwischenkuren usw.) angeblich gute Erfolge gesehen. *Renault* aber widerspricht ihm, da er selbst bei einer Pillendosis von 40·0 täglich ein langsames Schwinden der Manifestationen und auffallend schnelle Rezidive sah. Ferner berichteten *Levaditi*, *Navarro-Martin*, *Fournier*, *Galnot* und *Schwartz* über Heil- und Prophylaxeversuche mit Gaben per os einer acetyloxylaminophenylarsenigen Säure (Stovarsol). Die auffallend günstigen Ergebnisse bedürfen wohl noch der Nachprüfung.

Die rektale Anwendung, bei der *Hoppe* und *Fischer* im Gegensatz zu Arsenophenylglycin keine nennenswerte Resorption des Mittels fanden, scheint nach unseren Erfahrungen hier und da in der Praxis Verwendung zu finden.

Noeggerath hat schon 1912 die rektale Anwendung des Salvarsans versucht und sah dabei Rückgang der klinischen Erscheinungen. In der Literatur, besonders des Auslandes, finden sich ferner eine ganze Anzahl Angaben über ähnliche Versuche. Zum Teil wurden Ölemulsionen (*Bagrow*, *Solowjew*), zum Teil Suppositorien (*Aksonoff*), größtenteils aber wohl wässrige Lösungen als Klyisma verwendet. In größerem Umfange hat *Mehrtens* Versuche angestellt, indem er vor allem wesentlich über die von anderen Autoren verwendeten Dosen hinausging (4 g alle sieben Tage bei Erwachsenen!). Und schließlich hat sich *Noeggerath* mit seinem Mitarbeiter *Reichle* eingehend mit der Frage vor allem vom Standpunkt des Pädiaters befaßt. Sie versuchten zunächst den Nachweis der Resorption des rektal eingeführten Salvarsans durch Feststellung im Urin zu führen. Eine von *Reichle* angegebene Verbesserung der *Abelinschen* Reaktion gestattete in einem Falle noch neun Tage nach einer intravenösen Injektion von 0·15 Neosalvarsan den deutlichen Nachweis im Urin. Bei rektaler Anwendung wurden mit dieser Reaktion Spuren Salvarsan nachgewiesen. Bei Mäusen wurde nun weiter festgestellt, daß es gelingt, durch rektale Anwendung eine schwache Trypanosomeninfektion zur Heilung zu bringen, womit eine gewisse Resorption bei dieser Applikationsform nachgewiesen ist. Die Verfasser glauben aber, die Methode doch wegen der Unsicherheit ihrer Wirkung, die hauptsächlich davon

abhängt, wie lange das Klysma von dem Kinde gehalten wird, für Notfälle vorbehalten zu sollen, wo es intravenös nicht gelingt, Salvarsan einzuführen und die auf intramuskuläre Injektion „mit Abscessen reagieren“.

Zur Vermeidung der sicher nicht schwierigen Technik der intravenösen Injektion sollte man im Notfalle eher die intramuskuläre Injektionsart wählen. Rektal ist eine ausreichende Resorption kaum denkbar und deshalb die Wirkung sicher ungenügend.

Als Wege der Ausscheidung wurden bei intramuskulärer und subcutaner Zufuhr von mehreren Autoren Niere und Darm festgestellt, so nimmt z. B. *Ullmann* an, daß das Salvarsan aus dem Infiltrat der Injektionsstelle ausgelaugt, durch den Kreislauf in die Leber und in die Darmdrüsen gebracht wird. Von diesen geht es wiederum zur Leber und wird dann mit der Galle in die unteren Abschnitte des Darmkanals ausgeschieden. Auf diese Erwägungen kommen wir bei der Erörterung der Verhältnisse bei der intravenösen Injektion zurück.

Die bisher erörterten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf das alkalische Altsalvarsan. Zur lückenlosen Kenntnis der Verhältnisse müßten eigentlich analoge Untersuchungen mit allen anderen Salvarsanpräparaten angestellt werden. Besonders das Neosalvarsan, welches 1913 dem ersten Präparat folgte, hätte eigentlich in weit größerem Maße als das geschehen ist, zu derartigen Beobachtungen der Ausscheidungsverhältnisse Veranlassung geben müssen. Es war nach seinen allgemeinen Eigenschaften, seiner leichten Löslichkeit und neutralen Reaktion zu erwarten, daß auch bei intramuskulärer Anwendung das Mittel schneller resorbiert wurde als das stärker reizende Altsalvarsan. Schon bei der ersten Erprobung des Neosalvarsans, die mit einem Präparat geschah, das ich nach *Ehrlichs* Vorschrift selbst herstellte, ergab sich eine relativ bessere Verträglichkeit an der Stelle der Injektion. Das prompte Auftreten von Spirochätenfieber zum gleichen Zeitpunkt wie bei intravenöser Einverleibung, ließ ebenso wie die sehr rasche klinische Wirkung eine schnelle Resorption annehmen. Bei späteren vergleichenden experimentellen Studien konnte ich ferner feststellen, daß jedenfalls, gemessen an dem Auftreten und dem Verbleiben auf Trypanosomen wirksamer Stoffe im Serum, die Resorption eine sehr prompte ist. Übrigens fand ich damals auch für das Altsalvarsan die überraschende Tatsache, daß die weitaus größte Menge des Präparates von der Stelle der intramuskulären Injektion bereits verschwunden war, obwohl heftige lokale Reaktionen mit Nekrosen usw. dort festzustellen waren. Das Präparat *Joha* wurde dagegen nach zehn Tagen noch als ölige bröcklige Masse inmitten eines starken Reaktionswalles vorgefunden.

Gegenüber jener Zeit, in welcher die intramuskuläre Injektionsart das Feld vollständig beherrschte und in welcher vorwiegend das Altsalvarsan und nur vereinzelt das Neosalvarsan zu solchen Injektionen herangezogen wurde, befinden wir uns heute in einer wesentlich schwierigeren Lage. Heute sind noch das Silbersalvarsan und das Neosilbersalvarsan den früheren Produkten gefolgt und schließlich muß auch noch das Sulfoxylatsalvarsan berücksichtigt werden, wenn man ein möglichst vollständiges

Bild der Salvarsanpräparate gewinnen will. Man kann zwar annehmen, daß sich die Silberpräparate im wesentlichen wie ihre älteren Ausgangssubstanzen, Alt- bzw. Neosalvarsan, verhalten. Sicher ist das aber nicht, und es wäre schon erwünscht, über ihre Ausscheidung und Speicherung auch nach intramuskulärer Injektion etwas zu erfahren. Im ganzen sind wir über die Ausscheidungsdauer des Altsalvarsans bei intramuskulärer Injektion gut unterrichtet, beim Neosalvarsan sind die Ergebnisse bedeutend spärlicher und sie fehlen bei den Silberpräparaten und dem Sulfoxylat ganz.

Vergleichende Untersuchungen zwischen parenteraler und intravenöser Einverleibung hat *Ullmann* vorgenommen. Er stellte dabei vor allem je nach der Injektionsart verschiedenes Verhalten der Leber fest. Die intravenöse Zufuhr stellt darnach eine für die Leber wesentlich schonendere Methode dar als eine länger fortgesetzte Zufuhr auf parenteralem Wege. Während bei der ersteren sich hauptsächlich Verfettung und Schwund des Glycogengehaltes der Leberzellen in der Peripherie der Acini findet, bildet sich bei letzterer eine diffuse, auch das Zentrum des Leberläppchens befallende Nekrose aus, begleitet von völligem Glycogenschwund. *Ullmann* sieht den Grund in einem verschiedenen Verhalten der *Kupferschen* Endothelzellen, welche das aus der Arteria hepatica konzentrierte und rasch zuströmende Gift aus dem Blute an sich reißen, dabei mächtig anschwellen und so den Weg zum Zentrum vielleicht mechanisch verstopfen, was bei der ganz langsamen Giftzufuhr der parenteralen Einverleibung nicht der Fall ist.

Die intravenöse Methode hat als die bequemere und wirksamere Art der Einverleibung sehr bald das gesamte Interesse der Untersucher in Anspruch genommen. Hier liegen in zahllosen Einzelmitteilungen und in zum Teil recht gründlichen ausführlichen Arbeiten Mitteilungen über die Ausscheidungsvorgänge vor. Beschränken wir uns, um ein klares Bild zu bekommen, zunächst auf das Altsalvarsan, so gewinnt man bei der Durchsicht der weit verstreuten Literatur auch hier wieder den Eindruck, daß zwar schon vieles bekannt ist, daß aber doch unendlich viel fehlt, um von einer einigermaßen lückenlosen Kenntnis des Geschehens im Organismus sprechen zu können. Denn, wenn man verlangen wollte, daß der Einblick in die Vorgänge tatsächlich ein vollständiger wäre, so müßten wenigstens folgende Fragen eine restlose Beantwortung bereits gefunden haben:

1. Wann beginnt die Ausscheidung?
 2. Geht sie gleichmäßig vor sich?
 3. Gibt es Menschen, welche das Salvarsan schlechter ausscheiden als andere?
 4. Wie lange dauert die Ausscheidung?
 5. Auf welchen Wegen geht sie vor sich?
 6. Ist sie vollständig?
 7. Wie lange bleibt das Salvarsan im Blute nachweisbar?
 8. Finden dort irgendwelche Bindungen des Präparates statt?
 9. In welchen Organen oder Geweben wird das Salvarsan abgelagert?
- Hier wäre zu untersuchen z. B. das Verhalten von Herzmuskel, Gefäßwänden, Knochenmark und Milz, ferner Lunge, Darm, Nieren, Neben-

nieren, Leber, Galle, Haut, Haare, Auge mit Hornhaut, Kammerwasser, Glaskörper und schließlich Gehirn und Rückenmarksflüssigkeit. Bei den letzteren wäre zu fragen, ob es Wege gibt, welche die reichlichere Durchdringung mit Salvarsan ermöglichen.

10. In welcher Form wird das Salvarsan gespeichert?
11. Sind Anhaltspunkte für die Annahme von Spaltungsvorgängen vorhanden?
12. Sind Entgiftungsvorgänge bekannt?
13. In welcher Form wird es ausgeschieden?
14. Hat das Lösungsmittel oder seine Konzentration Einfluß auf die Vorgänge?
15. Wird durch Erkrankung von Organen oder Geweben in der Salvarsanverteilung eine Änderung veranlaßt?
16. Welche Änderungen treten bei mehrfachen Injektionen auf?
17. Wie wirken gleichzeitig gegebene andere Medikamente auf die Ausscheidung (Hg und Jod)?

Bevor wir uns der Erörterung dessen zuwenden, was über diese Fragen bisher bekannt ist, soll nur kurz auf die von den verschiedenen Untersuchern angewendeten Untersuchungsmethoden eingegangen werden. In den ersten Versuchen, die Ausscheidungsverhältnisse aufzuklären, finden wir die As-Komponente als Grundlage des Verfahrens. Zerstörung der zu untersuchenden Flüssigkeiten oder Organe mit den üblichen Methoden und Nachweis entweder im *Marshschen* Apparat oder durch colorimetrische Messung nach *Smith (Bernstein)*. *Freifeld* zerstört mit Antiformin, hat aber ungenaue Ergebnisse. Vielleicht lassen sich genauere Werte erzielen, wenn man wie *Stolle* und *Fechtig* die Methode von *Lehmann* heranzieht. *Fordyce*, *Rosen* und *Myer* haben alle Methoden des As-Nachweises in ausgedehnten Studien gerade im Hinblick auf die As-Verteilung nach Salvarsaninjektion einer eingehenden Kritik unterzogen und schließlich ein quantitatives Dosimeter konstruiert in Form einer As-Spiegelskala, das vielleicht bei erneuten Untersuchungen wesentliche Dienste leisten könnte. Die biologische Methode des As-Nachweises hat auch hie und da Anwendung gefunden (*Greven*, *Gruber*). *Burnaschew* scheint mit seiner Warnung vor dieser Methode für unsere Zwecke recht zu haben, nachdem er auch in den Organen gesunder, niemals mit As behandelter Tiere solches nachweisen konnte. Die Beachtung des normalen As-Haushaltes des Körpers erscheint überhaupt notwendig, wenn bei Untersuchungen über die Salvarsanausscheidung allzu empfindliche Methoden verwendet werden. Es sei hier nur auf die Untersuchungen von *Gautier*, *Ries*, *Hertoghe* über das Vorkommen von As in der Uterusschleimhaut, besonders zur Zeit der Menstruation verwiesen (Literatur bei *Ries*). Den verschiedenen Abbaustufen, wie sie offenbar durch Oxydations- und Reduktionsprozesse im Organismus entstehen und dann im Harn erscheinen, ging *Sieburg* mit den Methoden der Chemie nach, die bei ihm nachgelesen werden müssen. Die Phenolkomponente diente *Fouché* als Indikator für den Nachweis der Salvarsanpräparate. Dem Bestreben, das Salvarsan möglichst als ganzes nachzuweisen, dienten Versuche, welche von *Abelin* eingeleitet wurden. Diazotierung und Nachweis mit alkalischer Resorcinlösung sollten die Möglichkeit geben, die Salvarsanausscheidung direkt zu verfolgen. *Ehrlich* hat gegenüber zahlreichen derartigen Untersuchungen (*Engwer*, *Abelin*, *Biele*, *Steinberg* u. a.)

darauf hingewiesen, daß sie nur dann für Salvarsan beweisend seien, wenn man nachträglich in dem entstehenden Farbstoff As nachweisen könnte, wie das von *Frenkel-Heiden* und *Navassart* auch durchgeführt wurde. Bedenken gegen die *Abelinsche* Methode hat in letzter Zeit vor allem auch *Bergmann* geäußert. *Autenrieth* und *Taege* haben eine colorimetrische Bestimmung darauf aufgebaut. Mit der gleichen Methode von *Autenrieth* konnte *Remy* das Neosalvarsan nachweisen im Harn. Qualitativ bis 1:50.000, quantitativ bis 1:25.000, für Serum qualitativ bis 1:80.000, quantitativ bis 1:50.000. Die Fehlergrenze der quantitativen Ermittlung schwankte zwischen 2 bis 3%. Der bei der Reaktion entstehende Farbstoff wurde von *Remy* als p-Dioxybenzozazodioxaminoarsenobenzolmonomethansulfinsaures Natrium festgestellt. *Lévy-Bing* und *Féron* verwendeten eine von *Pomaret* angegebene Modifikation der *Abelinschen* Reaktion. Das Vorhandensein von As im Farbniederschlag wurde dabei jedesmal nach der Zerstörung der organischen Substanzen nach *Duret* durch Titration nachgewiesen. Mit der gleichen Methode arbeitete *Garriga*, der nach intramuskulärer Injektion von *E p a r s e n o* (*Pomaret*) 42 Tage nach Abschluß einer zwei Monate dauernden Kur noch positive Ausschläge erhielt. *Boecker* benutzte ähnlich wie *Schreus* und *Holländer* eine Modifikation der *Abelinschen* Reaktion, daneben die *Ehrlich-Bertheimsche* Reaktion und ferner eine biologische Vergleichsmethode, bei welcher die Grenze der Wachstumshemmung von Milzbrand- oder Rotlaufbacillen in dem zu untersuchenden Serum im Vergleich mit artgleichem Serum von bekanntem Salvarsangehalt bestimmt wurde. Die Ergebnisse dieser drei Methoden stimmten gut überein. Farbstoffreaktionen, welche das Salvarsan selbst nachweisen sollten, wurden zunächst von *Ullmann* angewendet. Seine anfänglichen Versuche, das As in den Körpersäften und Zellen mit der Methode von *Justus* als As-Trisulfid aufzufinden, hatten keine brauchbaren Ergebnisse. *Tryb* verwendete die reduzierenden Eigenschaften des Salvarsans zur Schwärzung in Osmiumsäuredämpfen, ohne daß dadurch eine allgemein verwendbare Methode gefunden worden wäre (*Riebes*). Auch die von *Tryb* und *Katz* verwendete Rongalitweiß-Methode führte nicht zu sicheren Ergebnissen. In letzter Zeit hat *Brünauer* die Methode von *Justus* etwas modifiziert und damit As gut im Gewebe nachweisen können. Schließlich aber verwendete *Ullmann*, dem wir überhaupt die erste größere Arbeit über alle diese Dinge verdanken, das *Ehrlich-Bertheimsche* Reagens (Paradimethylamidobenzaldehyd). Er hatte damit nur unvollkommenen Erfolg. Im Blutserum war nur bis zu einer Stunde nach der Injektion eine Farbreaktion zu erzielen und in den Organen gab es überhaupt keine brauchbaren Bilder. Ich selbst hatte dagegen mit dem E.-B.-Reagens wesentlich bessere Ergebnisse. Ich konnte mit dieser außerordentlich prägnanten Farbreaktion dem Salvarsan als Ganzem doch recht weit nachgehen. Die Methode bestand kurz darin, daß die Gefrierschnitte der verschiedenen Organe mit dem frisch bereiteten Reagens übergossen wurden. Bei Lupenvergrößerung ließ sich dann die Gelbfärbung einzelner Organe und Gewebsabschnitte unschwer erkennen. Auch *Bergmann* hat mit dem E.-B.-Reagens erfolgreich gearbeitet, so daß für fernere Untersuchungen mit dieser Untersuchungsmethode noch am meisten erreicht werden dürfte. *Weyl* hat letzthin eine Methode zur colorimetrischen Bestimmung von Alt- und Neosalvarsan angegeben, die ebenfalls das *Ehrlich-Bertheimsche* Reagens verwendet. Im *Krüsschen* Colorimeter werden die fraglichen Lösungen mit Lösungen bekannten Salvarsangehaltes verglichen, wobei durch Gelatinezusatz als Schutzcolloid, die Klarheit der Lösungen erhalten bleibt. In der gleichen Arbeit berichtete ich über Versuche, welche sich auf frühere ähnliche Versuchsanordnungen von *Gonder* stützten. Es handelt sich dabei um den Nachweis der Salvarsanreste durch ihre Wirksamkeit auf Trypanosomen. Auch *Swift* und *Ellis*

berichteten, daß Blutserum, welches 1, 2 und 11 Stunden nach einer Salvarsaninjektion entnommen wurde, einen deutlichen Einfluß z. B. auf *Spirochaeta Duttoni* hatte. *Gonder* hatte gezeigt, daß das Serum von Ratten, denen er Salvarsan intravenös injizierte, in vitro Spironemenaufschwemmungen derart beeinflusste, daß die Spironemen zwar von ihrer Beweglichkeit nichts einbüßten, daß aber mit der Aufschwemmung eine Infektion bei Mäusen nicht mehr anging. Auch an Hühnern erzielte er ähnliche Ergebnisse und stellte gleichzeitig fest, daß mit der E. B.-Reaktion im Serum auch dessen Wirkung auf Spironemen aufhörte. Ich konnte gleichfalls einen nahezu völligen Parallelismus zwischen biologischer Wirkung des Serums und E.-B.-Reaktion feststellen. Nur bei der Untersuchung des Urins versagte das E.-B.-Reagens vollständig, während sich da die biologische Prüfung auf gegen Trypanosomen wirksame Stoffe vorzüglich zu bewähren scheint.

Zusammenfassend läßt sich über die Methodik auf unserem Gebiete sagen, daß alle Hilfsmittel chemischer und biologischer Art herangezogen werden müssen. Durch Vergleiche lassen sich vielleicht noch manche Tatsachen aus den Ergebnissen ablesen, welche eine einzelne Methode nicht ohne weiteres erkennen lassen würde. Vor allem aber glaube ich, daß am meisten Erfolg alle die Methoden versprechen, welche dem Mittel mit dem Nachweis seiner biologischen Wirksamkeit im Körper experimentell zu folgen bestrebt sind. Einen Versuch in dieser Richtung machten, das sei hier kurz erwähnt, auch *Friedmann* und *Schwarzwald*, welche die rätselhafte Wirkung des Neosalvarsans auf die Pyelitis aufzuklären suchten. Sie verfolgten dabei das Ziel, gegebenenfalls freiwerdendes Formaldehyd mit der *Jorissenschen* Reaktion nachzuweisen. Das negative Ergebnis dieser Versuche hat zwar diese Wirkung nicht geklärt, hat uns aber doch Aufschlüsse über das Irrtümliche der herrschenden Anschauung von der Formaldehydabspaltung gebracht.

Folgen wir nun der oben gegebenen Fragestellung.

1. Wann beginnt die Ausscheidung? Zahlreiche Untersucher zeigten, daß bei intravenöser Injektion die Ausscheidung fast unmittelbar einsetzt. *Ullmann* fand schon nach 5, 10 und 15 Minuten deutlich As im Urin. Auch *Greven*, *Fischer* und *Hoppe*, *Martin* und *Tendron* machten ähnliche Feststellungen. Wenn andere Autoren zuweilen in den ersten Stunden (*Villa*) oder gar Tagen (*Frenkel-Heiden* und *Navassart*) kein As nachweisen konnten, so muß man in solchen Fällen, eine zuverlässige Arbeitsweise vorausgesetzt, annehmen, daß besondere, im einzelnen noch unbekannte Verhältnisse der Ausscheidungsorgane als Grund der Verzögerung in Frage kommen. *Frenkel-Heiden* und *Navassart* meinten, die Niere dabei anschuldigen zu müssen, was in *Wechselmanns* Ansichten von der Nierensperre eine gewisse Stütze finden würde. Allerdings haben wir Funktionsprüfungen der Niere nach Salvarsaninjektionen, welche ich seinerzeit mit der Kreatininbestimmungsmethode (*Autenrieths* Colorimeter) vornahm, gezeigt, daß nennenswerte Schwankungen der Nierenfunktion jedenfalls bei der großen Mehrzahl der Menschen unter dem Einfluß der intravenösen Injektion nicht auftreten. Die Ausscheidung des Kreatinins, die normalerweise in der Zeit zwei bis vier Stunden p. i. die Höhe erreichte, war durch eine vorübergehende Oligurie unmittelbar nach der Injektion etwas verzögert. Schon nach zwei bis drei Stunden aber glich

sich diese relative Retention durch eine über das normale Maß hinausgehende Ausscheidung vollständig aus, so daß nach vier Stunden immer die Gesamtausscheidung annähernd den gleichen Wert erreichte, wie beim normalen Menschen. Bei mehrfachen Injektionen wurden schwere Störungen der Nierenfunktionen ebenfalls nicht beobachtet. Man wird also, das Fehlen grober Nierenschädigungen vorausgesetzt, mit dem sofortigen Beginn der Ausscheidung des eingebrachten Salvarsans rechnen können, welche etwa zwei bis vier Stunden nach der Injektion ihren Höhepunkt erreicht. Auch für die intramuskuläre Injektion gelten die gleichen Angaben, denn auch hier beginnt die Ausscheidung meist sehr schnell (*Greven*, 25 Minuten, *Jeanselme* und *Pomaret*, fast unmittelbar).

2. Geht die Ausscheidung gleichmäßig vor sich? Alle Untersucher, von *Hoppe* und *Fischer* beginnend, bis in die neueste Zeit, stimmen darin überein, daß die Ausscheidung eine ganz außerordentlich schwankende ist. *Ullmann*, *Frenkel-Heiden* und *Navassart*, *Bernstein*, *Kötter* u. v. a. stellten übereinstimmend fest, daß unmittelbar nach der Injektion die Ausscheidung außerordentlich stark ist, daß sie dann schnell absinkt, um im Laufe der nächsten Stunden und Tage mit ganz seicht auslaufender Kurve zu verlöschen. *Classen* und *Jeans* stellten das Verschwinden der Hauptmenge As aus dem Blute innerhalb der ersten halben Stunde fest, von da ab erfolgt der Abfall durch etwa 23½ Stunden weit langsamer. Dabei kann es immer einmal wieder zu schubweiser stärkerer Ausscheidung kommen (*Bernstein*, s. d. Silbersalvarsan). Daß solche schubweise vermehrte Ausscheidung bei intramuskulärer Injektion häufiger beobachtet wird, ist ohne weiteres verständlich, wenn man die allmähliche Resorption der nekrotischen Herde berücksichtigt, die dort durch die Injektionen geschaffen wurden. Bei Verwendung monazider Altsalvarsanlösung sah *Ullmann* nach drei Injektionen von je 0·2 an drei aufeinanderfolgenden Tagen die Ausscheidungsmengen allmählich bis zum 20. Tage ansteigen, was durch die besonders starken Gewebszerstörungen verständlich wird. Das wird aber bei der intravenösen Injektion nicht in Betracht kommen und doch muß man nach *Kötters* Untersuchungen auch da mit Schwankungen der Ausscheidung rechnen. *Kötter* nimmt an, daß von Zeit zu Zeit etwas Salvarsan, welches in den Organen abgelagert war, in den Kreislauf gelangt. In dem Auftreten dieser Schwankungen herrschte völlige Regellosigkeit, nur wurden sie in den späteren Tagen etwas seltener als in den ersten. *Kötter* glaubt zwei Typen der Ausscheidung unterscheiden zu müssen: 1. Kurze Ausscheidung bis zu sechs Stunden, 2. lange Ausscheidung bis zu 48 Stunden und noch länger. Dabei findet sich nicht immer bei dem gleichen Patienten nach wiederholten Injektionen der gleiche Typus, vielmehr wechselt die kurze und die lange Ausscheidung in unregelmäßiger Weise ab. Mir scheint diese Einteilung etwas reichlich schematisch zu sein und man wird wohl daran festhalten müssen, daß die Ausscheidung im allgemeinen nach der von *Bernstein* in seinen vergleichenden Kurven niedergelegten und letzthin von *Galonnier* im wesentlichen bestätigten Verlaufsform vor sich geht, daß aber Einflüsse,

die wir im einzelnen noch nicht kennen, gelegentlich unregelmäßig beschleunigend und hemmend eingreifen können.

3. Gibt es Menschen, welche das Salvarsan schlechter ausscheiden als andere? Diese Frage, welche schon mehr in das Gebiet der Überempfindlichkeit gehört, müßte naturgemäß das höchste Interesse beanspruchen. In der Literatur finden sich darüber nur ganz spärliche Angaben, die eher auf Vermutungen als auf exakten Feststellungen beruhen. *Wechselmann*, *Eicke* u. a. haben solche Vorkommnisse vielleicht in Verbindung mit einer Nierenschädigung durch Hg als für Salvarsanschädigungen verantwortlich vermutet. Auch bei Schwangeren ist hie und da an seine Zusammenhänge gedacht worden. *Riebes* sah einen Patienten, welcher als einziger nach 19 Stunden p. i. im Serum positive *Abelinsche* Reaktion zeigte und an Hirn- schwellung zugrunde ging. Ob da schwere Nierenschädigungen vorgelegen haben, ist nicht zu entscheiden. Im allgemeinen kann man annehmen, daß so schwere Ausscheidungsstörungen, welche praktisch in Frage kämen, bei gesunden Menschen wohl kaum vorkommen. Sehen wir doch aus vielfacher klinischer Erfahrung, daß selbst schwere Erkrankungen der Niere auch dann keine Kontraindikation für eine Salvarsanbehandlung abgeben, wenn sie nicht syphilitischen Ursprunges sind. Ob tatsächlich eine starke *Jarisch-Herxheimersche* Reaktion die Ausschaltung wesentlich verzögern kann, wie das *Oppenheim* mitteilt, muß bislang noch unentschieden bleiben. Immerhin erscheint es mir auffallend, daß meiner Erinnerung nach sich in den Krankengeschichten schwerer Salvarsanschädigungen auffallend häufig starke J.-H.-Reaktion vorfindet, so daß ich bisweilen an vermehrte Oxydation durch Fieberwirkung dachte.

4. Wie lange dauert die Ausscheidung? Die von *Schreiber* geäußerte Befürchtung, daß das Salvarsan bei intravenöser Injektion zu schnell den Körper wieder verlassen und deshalb nicht zur Wirkung käme, schien durch die ersten Untersuchungsergebnisse bestätigt zu werden. *Hoppe* und *Fischer*, *Hata* fanden drei bis vier Tage, *Riebes*, der mit der *Abelinschen* Methode den Urin untersuchte, höchst selten noch nach sechs Stunden Salvarsanreste vor. Aber allmählich wurde es doch offenbar, daß bei eingehender Prüfung sich solche Reste noch recht lange nachweisen ließen. Nach den übereinstimmenden Befunden zahlreicher Untersucher haben zwar in den ersten fünf bis zehn Tagen die größten Mengen des eingebrachten Mittels den Körper wieder verlassen, so hatte z. B. *Ullmann* bis zum fünften Tage bereits 64% des eingeführten As in den Ausscheidungen wieder gefunden. Immerhin bleiben aber doch noch weit über diese Zeit hinaus bis zu 6 Wochen nach einmaliger Injektion As-Spuren nachweisbar (*Waltershöfer*). Die Frage, ob diesen Resten noch irgendeine spezifische Wirkung zukomme, ist nur schwer zu beantworten.

Das Salvarsan als Ganzes bleibt z. B. mit der *Abelinschen* Methode nur sehr kurze Zeit nachweisbar, z. B. *Beeson*, *Backer* und *Albrecht*, 24 Stunden, andererseits berichtet *Escallon* als einziger mit der gleichen Methode über positive Befunde nach 59 Stunden. Ich erinnere auch an die oben erwähnten Ergebnisse von *Kötter*, welcher

selbst bei seiner sogenannten langen Ausscheidung nur selten über 48 Stunden hinaus etwas auffinden konnte. *Scholtz* stellte allerdings schon fest, daß das Serum, welches 48 Stunden nach der Injektion entnommen wurde, bei Luespatienten einen deutlichen heilenden Einfluß ausübte. Als ein viel feineres Reagens erwiesen sich mir die Trypanosomen bei meinen oben bereits erwähnten Versuchen. Es gelang mir, nach Altsalvarsaninjektionen bei Kaninchen noch am siebenten Tage deutlich in vitro auf Trypanosomen wirksame Stoffe nachzuweisen. Es muß bei solchen Versuchen allerdings bedacht werden, daß sie am Tierkörper mit Maximaldosen ausgeführt wurden. Der Übertragung ihrer Ergebnisse auf den Menschen muß man demnach mit großer Vorsicht begegnen. Leider stößt die Verwendung der gleichen Versuchsanordnung am Menschen, welche ja sehr nahe läge, auf große Schwierigkeiten. Will man nämlich nicht mit einer menschenpathogenen Erregerart arbeiten (z. B. Tryp. gambiense), so müßte man zuvor einen menschenserumfesten Nganastamm züchten und mit diesem unter ständiger Kontrolle seiner Serumfestigkeit arbeiten. Das erschwerte solche Versuche schon früher sehr. Jetzt sind sie durch die hohen Kosten der Tiere in Deutschland kaum ausführbar.

Wertvolle Aufschlüsse wären von dieser Versuchsanordnung unzweifelhaft zu erwarten. Auf Grund der Tierversuche scheint es aber immerhin, als ob für das Altsalvarsan noch recht lange nach der Injektion mit spezifisch wirksamen Resten im Blutserum gerechnet werden kann. Beim Neosalvarsan dagegen erreicht die Nachweisbarkeit bereits nach 48 Stunden ihr Ende. Über die anderen Präparate ist außer den Untersuchungen von *Bernstein* nichts näheres bekannt. Für das Sulfoxylat teilt *Kolle* mit, daß es nach den Versuchen an Mäusen länger als andere Präparate im Körper verbleibe. Untersuchungsergebnisse am Menschen liegen bisher nicht vor. Fassen wir zusammen, so ergibt sich für die Dauer der Ausscheidung, daß spezifisch wirksame Reste beim Altsalvarsan etwa bis zu einer Woche, beim Neosalvarsan etwa zwei bis drei Tage nachweisbar bleiben, daß darüber hinaus As noch recht lange gefunden wird, ohne daß daraus aber auf eine so lange spezifische Wirkung geschlossen werden dürfte.

5. Welches sind die Ausscheidungswege? Als Hauptausscheidungsweg wurde im Anfang von den meisten Autoren der durch die Niere angesehen. Deshalb beziehen sich die bisher mitgeteilten Angaben auf die Ausscheidung durch den Urin. Der Nachweis des intakten Salvarsans mit dem E.-B.-Reagens ist im Urin nicht möglich, wie ich durch mannigfache Versuche festgestellt habe. Vielleicht gehen die Salvarsanreste Verbindungen ein, welche die Farbreaktion verhindern. *Sieburg* allerdings konnte mit chemischen Methoden völlig intaktes Salvarsan im Urin nicht auffinden. Will man sich also nicht, wie das allerdings meist geschehen ist, mit dem Nachweis des As begnügen, so bleibt von klinisch ausführbaren Methoden zunächst nur die *Abelinsche* übrig, mit der denn auch ein Teil der Untersucher gearbeitet hat. Daß die Reaktion nur nach dem positiven Nachweis von As im Farbniederschlag für Salvarsan Gültigkeit hat, wurde oben bereits erwähnt (siehe Kritik der Reaktion bei *Bergmann*). Ich habe versucht, die biologische Prüfung für den Nachweis von Salvarsanresten im Urin heran-

zuziehen und stellte in bisher unveröffentlichten Versuchen fest, daß bis zu 48 Stunden Stoffe im Urin vorkommen, welche in vitro die Trypanosomen nach einer halben Stunde bei ungestörter Beweglichkeit infektiösuntüchtig machten. Eine einfache Berechnung ergibt, daß es sich bei diesen Stoffen um einen Körper handeln muß, der das Salvarsan an Wirksamkeit auf Trypanosomen jedenfalls um ein Vielfaches übertrifft. Es ist hier nicht der Ort, näher auf diese Versuche, die noch des weiteren Ausbaues bedürfen, einzugehen. Von großen zusammenhängenden Arbeiten über die Urinausscheidung sei hier außer den Mitteilungen von *Ullmann*, *Fischer* und *Hoppe* und *Abelin*, vor allem auf die gründliche Arbeit von *Frenkel-Heiden* und *Navassart* verwiesen. Die Zahlenreihen, welche hier mitgeteilt werden, fallen mir durch auffallend geringe Harnmengen unmittelbar nach der Injektion auf. Oben deutete ich schon an, daß ich bei Nierenfunktionsprüfungen ebenfalls eine Oligurie unmittelbar nach der Injektion fand, welche sich jedoch schon nach wenigen Stunden ausglich. Im gleichen Sinne sind Beobachtungen von *Colman* und *Kron* zu verwerten, welche auffallend häufig Störungen der Nierenfunktion, besonders nach vorausgegangenen Erkrankungen und bei gleichzeitiger Hg-Behandlung feststellten. Ich kann hier nicht näher auf diese wichtigen Dinge eingehen, nur einer von diesen Autoren geäußerten Ansicht muß ich entgegen treten. Sie meinen nämlich, daß in einem Falle ein auftretendes Salvarsanexanthem ein Ausdruck dafür sei, daß hier die Nierenausscheidung versage und das Mittel deshalb durch die Haut ausgeschieden würde. Demgegenüber muß bemerkt werden, daß die Pathogenese der Salvarsanexantheme an vielen entscheidenden Stellen noch in völliges Dunkel gehüllt ist, daß aber keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß etwa vikariierend einsetzende Salvarsanausscheidungen durch die Haut als Ursache in Betracht kommen. Auch die Arbeiten von *Bergmann*, *Douglas* und *Colebrock* bestätigen im wesentlichen die oben mitgeteilten Ergebnisse. Am eingehendsten hat die Ausscheidung durch den Harn *Sieburg* bearbeitet. Er fand 42-33% des eingeführten As innerhalb zwei Tagen im Urin wieder. Die Frage, ob sich unverändertes Salvarsan im Urin vorfand, wird weiter unten näher erörtert werden, ebenso die weiteren Nachforschungen *Sieburgs*, ob organische Zersetzungsprodukte oder ionisiertes As im Urin auftreten.

Schon die ersten Untersucher haben darauf hingewiesen, daß als Ausscheidungsweg nicht etwa allein die Nieren in Frage kommen, daß vielmehr der Darm sich zu erheblichem Teile an der Beseitigung des Salvarsans beteiligt. *Fischer* und *Hoppe* stellten fest, daß die Ausscheidung durch den Urin nur zwei bis drei Tage erfolge, daß aber die Ausscheidung durch den Darm länger anhielt. Es ließ sich noch am fünften und sechsten Tage As im Stuhl nachweisen. Auch spätere Untersucher bestätigten diese Feststellung, indem sie erhebliche Mengen im Kot vorfanden (*Bornstein*, *Burnier*, *Sicard* und *Bloch*, *Engwer*, *Riebes*, *Ullmann*). Um so mehr muß die in einer der letzten größeren Arbeiten von *Bergmann* vertretene Anschauung auffallen, daß nämlich die Ausscheidung durch den Darm keine erhebliche Rolle spiele. *Bergmann* untersuchte die Organe eines mit Salvarsan kräftig behandelten Tieres. Dabei unter-

suchte er den Enddarm mit dem darin enthaltenen Kot getrennt von dem übrigen Darm und fand darin kein As, während der übrige Darm eine verhältnismäßig reichliche Menge aufwies. Er behauptet nun, daß die Werte der As-Ausscheidung durch den Darm, die frühere Untersucher festgestellt haben, mit krankhaften Reizerscheinungen zusammenhängen und er schlägt vor, den von *Engwer* in bezug auf die As-Ausscheidung durch Urin und Stuhl aufgestellten Satz: „Man weise den Inhalt eines Fasses an einem kleinen seitlichen Abflußrohr nach und übersehe dabei das Loch im Boden“, umgekehrt anzuwenden. Nach *Bergmanns* Überzeugung wird der größte Teil des mit der Galle ausgeschiedenen As im Darm wieder resorbiert. Auch aus anderen Bemerkungen kann man schließen, daß *Bergmann* die sehr gründliche Arbeit von *Frenkel-Heiden* und *Navassart* übersehen hat, welche in eingehenden Untersuchungen über die quantitativen Verhältnisse der Darm- und Nierenausscheidungen ein starkes Überwiegen der Darmausscheidung einwandfrei feststellten. Vielfach betrug die Menge des As im Kote das zwei- bis zehnfache des Harn-As. Die beiden Ausscheidungsarten verliefen in ihren Kurven annähernd parallel, so daß die oben erwähnte, von *Fischer* und *Hoppe* festgestellte zeitliche Differenz zwischen Darm und Niere keine Bestätigung fand. Absolut erreichte die Darmausscheidung am ersten Tage nach 0.6 Salvarsan intravenös im höchsten Falle 10.3 mg, während sie im Urin bedeutend geringer war. *Classen* und *Jean*s fanden ebenfalls die Darmausscheidung um das fünffache stärker als die im Urin. Dieses Verhalten ist nach den Befunden *Matthieus* den Arsenobenzolen eigen, während die der aliphatischen Reihe angehörenden Kakodylate reichlicher im Urin als im Kot zur Ausscheidung kommen. Verschiedene Wege stehen dem Salvarsan offen, um in den Darm zu gelangen. Zum Teil wird es sicher, wie *Ullmann* annimmt, durch den Kreislauf direkt der Leber zugeführt und dann zum Teil vielleicht durch die Galle ausgeschieden. Sichere Angaben über die Ausscheidung durch die Galle liegen allerdings bisher nicht vor.

Ich versuchte den Nachweis mit dem *Ehrlich-Bertheimschen* Reagens. Dabei konnte ich niemals Verfärbungen erzielen, obwohl Tiere benutzt wurden, welche die Dosis Maxima tolerata erhalten hatten. Hierbei wirkte die natürliche Farbe der Galle nicht so störend, wie man annehmen könnte. Kontrolluntersuchungen mit künstlich beigemengtem Salvarsan ergaben auch bei kleinsten Mengen deutlichen Farbumschlag. Das Auftreten intakten Salvarsans in der Galle erscheint demnach unwahrscheinlich. Anders war es mit der Darmwand. Hier ließ sich sowohl durch Aufträufeln des E.-B.-Reagenses auf die Schleimhaut, wie auch in Gefrierschnitten eine deutliche Gelbfärbung nachweisen, und zwar bei Neosalvarsan stärker als beim Altsalvarsan. Die Stärke des Reaktionsausfalles war bei den einzelnen Abschnitten des Magen-darmkanals sehr verschieden, während Mundschleimhaut und Dickdarm höchstens geringfügige Spuren aufwiesen, war beim Magen und Dünndarm zum Teil eine recht starke Reaktion zu beobachten. Es ging aus den Untersuchungen hervor, daß im ganzen nicht unbeträchtliche Mengen unveränderten Salvarsans in den Magen und Dünndarm ausgeschieden werden. Auch *Ullmann* hat in der Darmwand das Salvarsan nachgewiesen. Klinisch liegen Beobachtungen vor, welche die Ausscheidung in den

Magen wahrscheinlich machen. *Jeanselme* und *Bongrand* haben in zwei Fällen im Erbrochenen As nachgewiesen. *Uselli* berichtet über ähnliche Untersuchungsergebnisse und *Ribes* konnte, allerdings nur einmal, in sieben untersuchten Fällen As im Mageninhalt nachweisen.

Daß der Speichel als Ausscheidungsweg in nennenswertem Maße in Frage kommt, kann wohl abgelehnt werden. Immerhin legten verschiedene Beobachtungen den Gedanken nahe, daß das Salvarsan wenigstens zu geringem Teile von den Speicheldrüsen auf die Schleimhautoberfläche abgegeben würde. Bei Kaninchen tritt unmittelbar nach dem Einlaufen der ersten Salvarsantropfen in die Vene offenbar ein Reiz auf der Mundschleimhaut auf. Eifriges Schlecken der vorher ganz ruhigen Tiere ist dafür ein oft gesehenes Zeichen. Auch beim Menschen findet man oft die spontane Angabe, daß sie das Salvarsan schmeckten. Wenn auch in den meisten Fällen der im Präparat enthaltene Ätherrest der Grund für solche Wahrnehmungen sein mag, so geben doch intelligente Kranke gelegentlich einwandfrei an, daß es sich dabei neben dem Äthergeschmack noch um knoblauchähnliche Stoffe handle.

Die von *Plaut*, *Gerber*, *Kelle*, *Beyer*, *Heter*, *Kühnelt* u. a. mitgeteilten günstigen Einflüsse des Salvarsans auf die Alveolaryporrhöe waren für *Grüber* die Veranlassung, in eingehenden Versuchen nach Salvarsanresten, insbesondere nach As im Speichel, zu forschen. Er arbeitete zunächst mit der biologischen Methode, konnte jedoch in fünf Fällen kein As nachweisen. Auch die *Marchésche* Probe versagte. Anders dagegen verliefen die Untersuchungen mit der auch von *Bernasconi* verwendeten *Smithschen* Farbreaktion. Hier ergaben 20 Sera von Kranken, welche mit Neo- oder Silbersalvarsan behandelt waren, 14mal deutliche positive Reaktion. *Grüber* weist mit Recht auf die Tatsache hin, daß unsere Nahrungsmittel immerhin eine ziemlich große Menge As enthalten (100 g Kochsalz 0'001 bis 0'01 mg). *Gaudier* berechnet die täglich aufgenommene As-Menge auf 0'0200 mg und die Jahresmenge auf 7'6 mg As. Dem entspreche es, daß *Grüber* bei 20 Untersuchungen normaler Speichelpuben in zwölf Fällen schwach positive Reaktion erhielt. Er stellte jedoch fest, daß diese normalerweise vorkommenden Mengen unter 0'002 mg in 10'0 Speichel betragen, demnach praktisch kaum in Frage kommen. Überhaupt kommt er zu dem Schluß, daß auch die nach Salvarsaninjektionen ausgeschiedenen As-Mengen so gering sind, daß sie jedenfalls für die heilende Wirkung der Injektion auf geschwungene Mundprozesse keinen Einfluß haben könnten. Die allgemeine roburierende Wirkung wird somit dabei im Vordergrund stehen. Der Speichel als nennenswerter Ausscheidungsweg kommt danach nicht in Frage.

Als weiteres Ausscheidungsorgan muß die Haut berücksichtigt werden. Untersuchungen z. B. über den Schweiß liegen vor von *Ullmann*, der in zwei Fällen am fünften und sechsten Tage keine Spur As nachweisen konnte. Auch *Ribes* fand den Schweiß frei von As. Nur in einem Falle wurden in der Haut erkennbare, aber nicht wägbare Spuren nachgewiesen. Daß das As in die Haare übergeht, ist bekannt, so hat *Bernasconi* drei Wochen nach der Injektion relativ große Mengen in der Haut und in den Haaren festgestellt. Es scheint, als ob diese verhornenden Teile bis zu einem gewissen Grade als Ausscheidungsweg für As-Reste in Frage kommen.

Nicht nur für die Ausscheidung, sondern auch für die Behandlung interessant ist die Frage, ob nennenswerte Mengen des Salvarsans in die Milch

überzugehen vermögen. *Taege*, *Duhot*, *Dobrovits*, *Raubischek*, *Scholtz*, *Weiler*, *Aschheim*, *Plaut*, *Torday* und *Jesionek* haben berichtet, daß von der Milch einer salvarsanbehandelten Mutter heilende Wirkungen auf das erkrankte Kind ausgeübt werden. Mit Recht vermutete man deshalb Salvarsan oder dessen Abbauprodukte in der Milch. Die Angaben über den As-Gehalt der Milch lauten nun sehr verschieden. *Taege* fand in 100 g höchstens kleine Spuren anorganisches As, *Duhot* sah die Milch ganz frei davon. *Scholtz* stellte bei einer Mutter 48 Stunden p. i. von 0·5 Salvarsan Spuren As fest, die geringer waren als 0·1 mg, so daß sie nach seiner Ansicht für die Heilwirkung nicht in Frage kamen. *Fischer* und *Hoppe* fanden die Milch As-frei, während andererseits *Bornstein*, *Meirowsky* und *Hartmann* und ferner *Villa* deutliche Spuren nachweisen konnten. *Cafarena* fand nach intramuskulärer Injektion zehn bis zwölf, nach intravenöser zwei bis drei Tage Spuren As. *Jesionek* und *Heid* fanden experimentell bei einer Ziege nach 0·4 g Salvarsan in 200 g Milch einen deutlichen As-Spiegel. *Jesionek* kam auf Grund seiner klinischen Beobachtungen zu der Ansicht, daß neben Antikörpern und Endotoxinen von syphilitischen, mit Salvarsan behandelten Müttern „eine As-haltige Verbindung in die Milch übergeht, welche qualitativ und quantitativ in der Lage sein kann, kurative und toxische Wirkungen im Körper des Neugeborenen zu enthalten“. Ich selbst suchte festzustellen, ob es sich dabei um Salvarsanreste handelte, die noch auf Trypanosomen irgendwelche Wirkungen auszuüben vermochten.

Ich verfuhr dabei so, daß ich Milch einer Wöchnerin, welche Dos. IV Neosalvarsan erhalten hatte, 2, 3 und 5 Stunden nach der Injektion entnahm, in vitro mit Trypanosomen zwei Stunden zusammenbrachte und nachher Mäuseinfektionen mit dem Gemisch setzte. Und zwar wurde die Milch in einer Versuchsreihe aktiv, in einer anderen inaktiviert verwendet. Ich hatte bei Versuchen mit Salvarsanserum bereits festgestellt, daß in solchem Serum Salvarsanoxyde enthalten sind, in synthetischer Verbindung mit irgendwelchen Bestandteilen des aktiven Serums. Diese Bindung, welche ich als normalen Entgiftungsvorgang auffaßte, wurde durch Erhitzen gesprengt und damit die Oxyde zur Wirkung gebracht. Die ähnliche Versuchsanordnung mit der Milch ergab, daß in der Tat ganz geringe Mengen Salvarsan übergehen, daß diese Mengen aber in unwirksamer gebundener Form in der Milch vorhanden sind und erst durch Erhitzen frei wurden.

Ich glaube deshalb nicht, daß diese Spuren jene unzweifelhaften Heilwirkungen der Milch allein erklären können. Es muß vielmehr hierfür eine andere Erklärung gesucht werden (Antikörper, Antitoxin, *Taege*, *Jesionek*, *Ehrlich*).

6. Ist die Ausscheidung vollständig? Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse dürften kaum ausreichend sein, diese Frage befriedigend zu beantworten. *Ullmann* hat festgestellt, daß bei intramuskulärer Injektion ein wesentlicher Teil in dem Infiltrat und dessen nekrotischen Gewebsmassen an der Stelle der Injektion zurückbleibt. Er fand ferner, daß ein wesentlicher Teil doch schon frühzeitig weiter transportiert und teils ausgeschieden, teils in anderen Organen abgelagert wird. Bei intravenöser Zufuhr sind die quantitativen Ergebnisse sehr unklar. In einem Falle von *Underhill*,

Franck und *Stanton-Davis* waren am fünften Tage bereits 64% des eingeführten As wieder in den Ausscheidungen nachgewiesen. Von da an sank die ausgeschiedene Menge unter die Grenze der Wägbarkeit. *Underhill* nimmt an, daß sie vollständig vor sich geht. Die älteren Angaben *Ullmanns* lauten anders. Er berechnete in einem Falle 14, in einem zweiten 16% des eingeführten As in den Ausscheidungen (Urin und Kot) und kommt zu dem Schluß, daß 25 bis 26% des angezeigten As-Gehaltes von 34·2% nicht wieder aufgefunden wurden. *Sieburg* stellte fest, daß nur die aromatische Amidophenolkomponente des Salvarsans nahezu vollständig, und zwar schon in den ersten Stunden ausgeschieden wurde. Das As konnte er bis zum zweiten Tage p. i. nur zu 42·33% wieder im Urin auffinden und er schließt daraus, daß der größte Teil des As im Körper zurückgehalten wird, und zwar als anorganisches As in der Leber usw. Gegenüber dieser Schlußfolgerung muß auf die notwendige Berücksichtigung auch der anderen Ausscheidungswege, vor allem des Darmes, hingewiesen werden. Immerhin lassen auch die Angaben anderer Autoren, z. B. *Matthieus*, in ihrer Gesamtheit den Schluß zu, daß während der Zeit der wägbaren Ausscheidung keinesfalls auch nur annähernd das eingeführte As vollständig ausgeschieden wird, daß vielmehr ein wesentlicher Rest noch lange Zeit zurückbleibt.

Dieses Verhalten des Salvarsans bildet eine Parallele zu dem Befunde, welcher bei der Ausscheidung von arseniger Säure erhoben wird. Nach *Meyer-Gottlieb* geht diese langsam und wie es scheint, überhaupt nicht vollständig wieder aus dem Körper heraus. Nach Verfütterung fanden sich beim Menschen und beim Hunde ein größerer Teil im Kot, ein kleinerer (4 bis 14% im Harn). Ein sehr bedeutender Rest gelangt überhaupt nicht in nachweisbarer Art zur Ausscheidung. In den Haaren wird ein kleiner Teil gespeichert und verläßt bei der Abstoßung der Epidermoidalgebilde den Organismus. Ob und in welcher Form (etwa in den Knochen) As im Körper verbleibt, ist unbekannt. Das analoge Verhalten des Salvarsans nötigt dazu, die Frage zu stellen, wo bleibt der Rest?

7. Wie lange bleibt das Salvarsan im Blute nachweisbar? Über diesen außerordentlich wichtigen Punkt liegen nur sehr spärliche Nachrichten vor. *Fischer* und *Hoppe* beschäftigten sich zuerst damit. Sie fanden am 14. Tage kein As mehr in 30 cm³ Blut und nahmen deshalb an, daß es aus dem Blut ungefähr zu gleicher Zeit wie Kot und Urin verschwindet. *Bornstein* stellte fest, daß bereits nach eineinhalb Stunden die größte Menge aus dem strömenden Blut verschwunden war und auch *Ullmann* fand darin nur geringfügige Mengen, so daß er das Blut nur als „Durchgangsstation für mobilisiertes As“ gelten lassen will. *Löhlein* konnte bis zu 24 Stunden As im Blute nachweisen. *Schreus* und *Holländer* konnten mit der *Abelinschen* Probe in keinem Falle länger als drei Stunden p. i. Salvarsan im Blutserum nachweisen. Diese Befunde sind auffallende. Denn wenn das Salvarsan schon so schnell aus der Blutbahn verschwände, müßte man in die Nachhaltigkeit seiner Wirkung Zweifel setzen. Ich habe deshalb ausgedehnte Versuche angestellt über die Frage, wie lange im Blute eines injizierten Kaninchens auf Trypanosomen wirksame Bestandteile vorhanden sind. Schon *Scholtz* sah

48 Stunden nach der Injektion entnommenes Serum deutliche Heilwirkungen entfalten. Mir schien es notwendig, die damals bekannten Salvarsanpräparate in parallelen Reihen zu untersuchen, saures Salvarsan, alkalisches Altsalvarsan und Neosalvarsan wurden Kaninchen i. v. gespritzt und den Tieren 15 Minuten, 1, 3, 5, 7, 24 Stunden, 2, 3, 5, 7 und 10 Tage nach der Injektion Blut entnommen. Nach der Feststellung von *Ullmann*, *Igersheimer* und *Rotmann* war das wirk-same Salvarsan vorwiegend im Serum zu erwarten. Auch *Bergmann* fand bei zehn As-Bestimmungen nie wesentliche Unterschiede zwischen Gesamtblut und Serum. *Wechselmann*, *Lockmann* und *Ulrich* stellten durch ver-gleichende Untersuchungen des As-Gehaltes im Blute und im Urin fest, daß sich die Verhältnisse je nach dem verwendeten Präparat und vor allem in-dividuell außerordentlich verschieden entwickeln können. Was von dem ein-geführten As nicht sofort durch Kot und Urin wieder beseitigt wird, wird in kurzer Zeit an Körperorgane (vorwiegend die Leber) gebunden. Eine Stunde nach der Injektion von 0.3 Salvarsannatrium = 87 mg As, wurden nur noch 6.5% der gesamten As-Menge im Blut, im Harn nur 0.1%, insgesamt also nur 6.6% überhaupt nachgewiesen. 93.4% müßten also im Gewebe verankert sein. Bei Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan trat das As verhältnis-mäßig schnell aus dem Blute aus, während Sulfoxylat, Silbersalvarsan und Neosalvarsan noch nach Tagen nachweisbar waren. Ich habe deshalb bei meinen Versuchen nur dieses verwendet und den Blutkuchen, welcher nach *Ullmann* ebenfalls Spuren enthalten kann, unberücksichtigt gelassen. Die verschiedenen Serumproben wurden in vitro mit Trypanosomen zusammen-gebracht und nachher Mäuse in üblicher Weise mit dem Gemisch injiziert. Es stellte sich heraus, daß bei Altsalvarsan mit erhitztem Serum (s. o.) bis zu sieben Tagen deutlich wirksame Salvarsanreste vorhanden waren, die auch mit dem E.-B.-Reagens noch Farbreaktion gaben. Im Gegensatz zu dieser überraschend langen Wirksamkeit des alkalischen Salvarsans war das Neo-salvarsan schon nach 24 Stunden nur mehr in ganz geringen Spuren mit beiden Reaktionen und nach 48 Stunden überhaupt nicht mehr nachweisbar. Die Ergebnisse der sauren Salvarsanlösung sind mit diesen nicht ohne weiteres vergleichbar, weil wegen der höheren Toxizität die Dosis etwa auf die Hälfte herabgesetzt werden mußte. Während nun die beiden ersten Präparate in den ersten Stunden eine ziemlich gleichmäßige Anreicherung des Blutes zeigten, die ganz allmählich im Laufe der Zeit abnahm, verhielt sich das saure Salvarsan wesentlich anders. Hier nahm nach starker Reaktion in den ersten Serum-proben das Salvarsan im Blut sofort schnell ab, so daß schon eine Stunde p. i. nur mehr geringe Mengen vorhanden waren, welche dann ziemlich gleich-mäßig bis zu 24 Stunden nachweisbar blieben. Über die Silberpräparate liegen ähnliche Untersuchungen nicht vor und auch über das Sulfoxylat ist außer der Angabe *Kolles* über lange Remanenz des Präparates im Körper Näheres nicht bekannt geworden. Vom Altsalvarsan kann man mithin sagen, daß es recht lange in wirksamer Form in der Blutbahn verbleibt, wobei sein chemischer Abbau noch nicht sehr weit gediehen sein kann, da bis zum Erlöschen der biologischen Wirksamkeit auch die Reaktion mit dem Benzaldehyd positiv bleibt.

8. Finden im Blute Bindungen des Salvarsans statt?

Bei den oben mitgeteilten Versuchen war es auffallend, daß die biologisch wirksamen Salvarsanreste verschieden lange nachweisbar blieben, je nachdem ich das Serum frisch oder eine halbe Stunde auf 56° erhitzt verwendete. Schon *Swift* und *Ellis* hatten festgestellt, daß erhitztes Salvarsanserum gelegentlich wirksamer sein konnte als frisches. Durch einen Zufall auf dieses Verhalten aufmerksam geworden, ging ich der Sache systematisch nach und konnte in meinen Untersuchungen über Salvarsanserum feststellen:

1. Daß im Salvarsanserum biologisch wirksame Bestandteile vorhanden sind, die durch Erhitzen des Serums auf 56° in ihrer Wirksamkeit erheblich gesteigert werden.

2. Daß diese fraglichen Stoffe Oxydationsprodukte des Salvarsans sind, denn sie ließen sich durch Reduktion mit Natriumhydrosulfit wieder auf den Wirksamkeitsgrad im unerhitzten Zustand zurückführen.

3. Daß diese Salvarsanoxyde chemisch dem Salvarsan noch sehr nahe stehen, denn sie geben die E.-B.-Reaktion.

4. Daß sie in normalem Serum durch Kuppelung an einen Bestandteil des aktiven Serums unwirksam werden („synthetische Entgiftung?“).

Ich habe seinerzeit durch eine einfache Berechnung nachgewiesen, daß es sich dabei um Stoffe handeln muß, die an Wirksamkeit dem Salvarsan erheblich überlegen sein müssen (s. o., bei der Ausscheidung durch den Urin), denn wenn am dritten Tage nach einer Altsalvarsaninjektion 1:25 des Serums eines Kaninchens noch einen Heilwert bei Trypanosomenmäusen von 1:800 entfalten, dann kann es sich dabei nicht mehr um Salvarsan als solches handeln. Über diese interessanten Abbauvorgänge ist in der Folgezeit nur mehr wenig bekannt geworden. *Burnaschew* sah im Blute neben organischen auch anorganische Verbindungen auftreten. Er schätzte das während der ersten Tage im Blute kreisende As auf 9%. *Fischer* und *Hoppe* konnten im Blute am zweiten Tage p. i. As mit Sicherheit in dem nach der Methode von *Peritz* hergestellten *Lecithin* nachweisen, während in dem Restblut das As nur in wesentlich geringerer Menge vorhanden war. Nach Vermengung von Hammelblut mit einer Salvarsanlösung war der wässrige Auszug As-frei. Auch das im Blut enthaltene Fett (Ätherauszug) wies kein As auf, dagegen fand es sich deutlich in den Seifen und besonders im Eiweiß des Blutes. *Fischer* und *Hoppe* schließen daraus, daß die Art der Bindung mit den Blutbestandteilen im Organismus von den Verhältnissen des Reagensglases wesentlich abweicht. *Bergmann* glaubt die Bindung an *Lecithin* auf Grund der Untersuchungen von *Treupel* bestreiten zu sollen. Er meint, daß die Kolloidnatur des Blutes das Salvarsan im allgemeinen vor chemischer Beeinflussung schützt. Wiederum ist es *Sieburg*, dessen gründlichen Untersuchungen wir wenigstens einigen Einblick in diese Vorgänge verdanken. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß es sich dabei um Rückschlüsse handelt, denen die im Urin aufgefundenen Abkömmlinge des Salvarsans zugrunde liegen. Der Nachweis, daß tatsächlich die Vorgänge im Organismus sich so abspielen, wie *Sieburg* annimmt, müßten noch durch die Fest-

stellung eben dieser Abkömmlinge im Blute oder in den Organen geführt werden. *Sieburg* findet im Urin ähnlich wie früher *Nierenstein* beim Atoxyl alle möglichen Abbauprodukte des Salvarsans, wie z. B. o-Acetaminophenylschwefelsäure, Carbonyl-o-amidophenol, Oxyamidophenylarsinsäure, Oxyphenylarsinsäure. Er nimmt an, daß diese Körper durch vielfach nebeneinander und durcheinander verlaufende Oxydations- und Reduktionsprozesse im Körper entstehen und neigt der Ansicht zu, daß außerdem Kondensationsvorgänge eine Rolle spielen. So hält er es für möglich, daß die intermediär entstehende Amidooxyphenylarsinsäure mit Harnstoff Bindungen eingeht. Es könnten das Vorgänge sein, wie sie meine eigenen oben erwähnten Salvarsanserumversuche vermuten ließen. Auch an Arsen-Lecithinverbindungen denkt *Sieburg* und erwähnt in diesem Zusammenhange ähnliche Ergebnisse von *Caillot de Poncey* und *Livon*, ferner von *Armand*, *Gautier*, der einen teilweisen Ersatz des Phosphors in den Nucleinsubstanzen und die Bildung von Arsennucleiden für möglich hält. Von allen bisher mitgeteilten Ergebnissen weichen die neuesten Untersuchungen von *Foulerton* und *Duret* erheblich ab. *Foulerton* hält sich zu der Annahme für berechtigt, daß das Salvarsan im Blute an das zirkulierende Nahrungsfett fixiert wird und daß im wesentlichen durch diese Bindung die unten noch näher zu erörternde Verteilung in den Organen und Geweben bestimmt wird.

9. In welchen Organen oder Geweben wird das Salvarsan abgelagert? *Ehrlich* hatte das Mittel mit der Absicht geschaffen, eine Substanz zu haben, die bei möglichster Parasitotropie jede chemische Verwandtschaft zu den Körpergeweben und Organzellen vermissen ließ. Demgegenüber schien es zunächst auffallend, daß schon sehr bald Salvarsanreste oder wenigstens As in den verschiedenen Organen nachgewiesen wurden. Der Grundsatz *Ehrlichs* blieb jedoch dadurch gewahrt, daß auch große abgelagerte Mengen dieser Salvarsanreste die Organe nicht schädigten. Sie wurden vielmehr einfach als Depot festgehalten und dann langsam an die Blutflüssigkeit abgegeben. Wie zu erwarten war, verhielten sich die verschiedenen Organe sehr verschieden.

Im Herzmuskel sind von mehreren Untersuchern geringere Mengen As festgestellt worden. *Fränkel* und *Ulrich*, welche die Organe eines Patienten, der im Verlauf der Behandlung 500 mg As bekommen hatte, untersuchten, fanden auf 1 kg berechnet, im Herzen 2,5 mg As vor. *Bornstein*, *Stümpke* und *Siegfried*, *Burnaschew* und *Ullmann* wiesen spärlich, aber deutlich As im Herzmuskel nach. Ich konnte mit der E.-B.-Reaktion an Gefrierschnitten bei alkalischem Salvarsan und Neosalvarsan bis zu 24 Stunden deutliche Reaktionen ablesen. Bei saurem Salvarsan und fünfmaliger Injektion in dreitägigem Abstände noch 48 Stunden nach der letzten Injektion. Die Gefäßwände untersuchte *Ullmann* und fand Spuren As. Daß Knochenmark und Milz immer relativ reichlich As enthielten, kann bei dem hohen Blutgehalt nicht wunderbar sein. Besonders interessant ist hier der Befund, den *Foulerton* gemeinsam mit *Hewitson* erhob. Sie fanden das Knochenmark und Milz mit reichlich As versehen und führen das darauf zurück, daß sich das Salvarsan nach der oben bereits erwähnten Feststellung an die Nahrungsfette bindet. Der verschieden hohe Fettgehalt soll die As-Verteilung beherrschen. Die Lunge weist im allgemeinen nur

spärliche Reste auf. Jedenfalls kommt sie als Speicherungsart nicht nennenswert in Frage. *Fränkel* und *Ulrich* fanden ihren As-Gehalt ungefähr gleich dem der Milz. Ich selbst wies mit E.-B.-Reagens nur kurze Zeit nach der Injektion (bis 24 Stunden) Salvarsan nach. Nur beim sauren Salvarsan erwies sich die Lunge als Hauptspeicherungsart. Hier waren die Capillaren im mikroskopischen Bilde mit leuchtend gelb gefärbten Salvarsanschollen vollgestopft. Das war zu erwarten, da diese Art der Injektion zu einer Ausfällung in der Blutbahn (*Stühmer, Auer, Joseph*) und dann zum Zurückhalten im Lungenfilter führt. Dieser Vorgang erklärt beim Tier zur Genüge die schweren Schockerscheinungen im Anschluß an die Injektion. Beim Menschen hat er bei versehentlicher Injektion bereits einmal zum Tode geführt (*Hanser*, 0'6(!) Altsalvarsan).

Über die Verteilung im Darm gehen die Ansichten wesentlich auseinander. Nach *Ullmanns* Untersuchungen, die von verschiedenen Seiten Bestätigung fanden, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß in der Darmwand gewisse Mengen des Mittels gespeichert werden. Daß die verschiedenen Darmabschnitte an dieser Speicherung verschieden stark beteiligt sind, ist ebenfalls sicher. Ich konnte übereinstimmend mit den Befunden *Bergmanns* im Dünndarm erheblich mehr feststellen, als im Dickdarm. Aber auch da war doch die E.-B.-Reaktion unzweifelhaft positiv, und zwar bis zu 24 Stunden p. i. Die Nieren bilden als Ausscheidungsart eine Stätte erheblicher Speicherung. Besonders nach mehrfachen Injektionen wurden von mir reichlich Salvarsanreste nachgewiesen. Auch *Ullmann* konnte auf der Schleimhaut des Nierenbeckens mit dem aufgeträufelten E.-B.-Reagens Salvarsan nachweisen. Die Substanz der Niere erwies sich bei allen Untersuchungen als reichlich As-haltig, so betrug z. B. bei *Frenkel* und *Ulrich* der As-Gehalt das Dreifache von dem der Milz. Die Nebennieren waren selten Gegenstand der Untersuchung. Ich konnte spärlich Salvarsan nachweisen und auch sonst findet sich in der älteren Literatur hier und da der Hinweis auf geringe Spuren As. Um so auffallender sind deshalb die Ergebnisse, welche jüngst *Foulerton* und *Duret* mitteilten. Sie behaupten, daß wir über die As-Verteilung in den Organen eine ganz falsche Vorstellung hätten und berechnen für die Nebennieren den weitaus größten As-Gehalt. Sie stellen z. B. folgende Berechnung auf: auf 100 g lufttrockener Organsubstanz berechnet, enthalten:

Nebenniere	24'0	bis 27'3
Milz	9'8	„ 7'05
Knochenmark	2'96	„ 7'04
Niere	2'07	„ 5'3
Leber	0'58	„ 1'4

Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, was allerdings angesichts der ganz ungewöhnlich niedrigen Zahlen, z. B. bei der Leber, nicht sehr wahrscheinlich ist, so wäre damit unsere bisherige Anschauung gründlich abzuändern. Wir brauchen nur eine ähnliche Berechnung von *Fraenkel* und *Ulrich* daneben zu stellen, um den grundlegenden Unterschied zu sehen. Nach diesen Autoren enthält auf 1 kg Substanz berechnet:

Urin	10'8
Exsudat	3'1
Gehirn	1'5
Milz	4'5
Niere	15'4
Lunge	4'5
Leber	30'2
Herz	2'5

Das sind Zahlen, vor allem für die Leber, im Vergleich zu den anderen Organen, die doch allzu sehr von denen *Foulertons* und *Durets* abweichen. Weitere Untersuchungen werden hier Klarheit bringen müssen und dann wird auch die bereits mehrfach erwähnte Ansicht *Foulertons* und *Durets* auf ihre Richtigkeit geprüft werden können, daß es nämlich vornehmlich der Gehalt der Organe an Fetten ist, der die As-Verteilung beherrscht und daß dann mit dem Fettzerfall das As langsam schubweise resorbiert wird.

Die Leber ist übereinstimmend von allen Autoren stets als das Organ beschrieben worden, welches die meisten As-Reste enthält. Bei der Rolle, welche die Leber unbestrittenerweise bei der Elimination von Giftstoffen aus dem Körper spielt, erscheint dies verständlich. Man hat die Tatsache der hauptsächlichsten Ablagerung der Salvarsanreste im Lebergewebe mit gewissen krankhaften Erscheinungen in Zusammenhang gebracht. Nach *Ullmanns* Feststellungen, die ich bestätigen konnte, nahm die Speicherung in der Leber entschieden bei wiederholten Injektionen zu. Man könnte sich deshalb sehr wohl vorstellen, daß schließlich durch Kumulation eine Leberschädigung zustande kommt, die dann den mehrfachen beschriebenen Ikterus erklärte. Es ist hier nicht der Ort, auf die verwickelte Frage des Salvarsanikterus näher einzugehen. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß wohl bei toxischen Dosen im Tierversuch Schädigungen des Lebergewebes festgestellt sind (*Ricker*), daß aber andererseits z. B. *Tachau*, *Gotthold*, *Herxheimer* und *Werner Gerlach* bei eingehenden Untersuchungen, Leberfunktionsprüfungen usw., trotz hochgradiger Speicherung, Schädigungen des Organs nicht nachweisen konnten. Daß andererseits das gehäufte Auftreten solcher Gelbsuchtfälle in Zeiten stärksten Fettmangels beobachtet wurde, konnte wiederum auf Zusammenhänge mit dem Fettstoffwechsel im Sinne von *Foulerton* und *Duret* hindeuten. Beobachtungen von *Aladow* scheinen jedenfalls dafür zu sprechen, daß im Verlaufe des Abbaues der gespeicherten Salvarsanreste in der Leber toxische Schädigungen noch nach zwei Monaten zu einer Viscositätsänderung der Galle führen können.

Über das Verhalten der Galle ist oben bereits eingehend berichtet worden. Es soll deshalb hier nur noch einmal hervorgehoben werden, daß der Nachweis des As in der Gallenflüssigkeit bisher nicht einwandfrei erbracht wurde. Für die ganze Auffassung der Salvarsanreste im Lebergewebe ist es erwähnenswert, daß die in der Leber abgelagerten Stoffe eigentlich schon aus dem Körperhaushalt ausgeschieden sind und insofern für therapeutische Wirkungen nicht mehr in Frage kommen. Allerdings verdient in diesem Zusammenhang die Annahme *Bergmanns* noch eingehender experimenteller Nachprüfungen, der meint, daß die in den oberen Abschnitten des Darmes sich vorfindenden Salvarsanreste in den unteren Abschnitten wieder resorbiert werden. Ich möchte nach meinen Erfahrungen am Krankenbett nicht annehmen, daß dieser Vorgang unter normalen Verhältnissen sich abspielt. Wohl sah ich bei Patienten mit Darmstörungen, hauptsächlich nach Neosalvarsaninjektionen, häufig Fieber auftreten. Ich führte dieses Fieber auf Resorption von Salvarsanoxyden durch die kranke Darmwand zurück und konnte durch gleichzeitige Bolusgaben die Fieberreaktion meist verhindern. Alles in allem sind wir gerade bei einem so wichtigen Organ, wie es die Leber bei der Verarbeitung eines eingeführten Giftstoffes bildet, weit entfernt von einem einigermaßen klaren Einblick in den Ablauf der Vorgänge.

Das gesunde Hodengewebe wurde von *Ullmann* als spärlich As-haltig festgestellt. Sonst liegen Mitteilungen darüber nicht vor. Auf die Untersuchungsergebnisse an erkrankter Hodensubstanz wird weiter unten noch zurückzukommen sein.

Die Haut ist als Speicherungsort im gewissen Sinne anzusehen. *Ullmann*, *Bornstein*, *Burnaschew* fanden Spuren As darin vor. Der letztere hat ferner festgestellt, daß bis zu drei Wochen die As-Menge in der Haut deutlich zunimmt, so daß man zu diesem Zeitpunkt, wo aus den übrigen Organen das Meiste längst ausgeschieden ist, hier den Höhepunkt der Speicherung erst erreicht sieht. Haut und Haare kommen deshalb im gewissen Grade als Ausscheidungsweg in Frage.

Daß so blutreiche Organe wie die Placenta nicht frei von As gefunden werden, kann nicht überraschen. Daß ferner Salvarsan oder As-haltige Derivate auf die Frucht übergehen, ist von *Bornstein* und *Burnaschew* festgestellt. Irgendwelche Angaben, in welchem Grade das geschieht, und ob in therapeutisch wirksamer Form, finden sich nicht. Obwohl das praktisch die allergrößte Bedeutung haben würde. Von anderen Organen hat nur das Auge eine eingehendere Bearbeitung erfahren. *Igersheimer* konnte in der normalen Hornhaut As nicht nachweisen. Auch die mit *Bacterium coli* infizierte Hornhaut zeigte keinen As-Befund, während syphilitisch verändertes Hornhautgewebe deutlichen As-Spiegel ergab. Demgegenüber fand *Löhlein* mit der biologischen Methode auch in der normalen Hornhaut und im Kammerwasser As-Spuren. *Neame*, *Humphrey* und *Frank Bury* fanden dagegen das Kammerwasser As-frei. *Igersheimer* wendet dagegen ein, daß diese Methode zu feine Ausschläge gebe, so daß sie durch die nachgewiesenen As-Spuren praktisch ganz belanglos seien. Auch *Ullmann*, *Burnaschew*, *Ricker* und *Knape* fanden As im normalen Bulbus, wobei *Ullmann* hauptsächlich den Opticus mit seinen Endausbreitungen als Fixationsort in Betracht zieht. Ich selbst habe mit E.-B.-Reagens weder im Kammerwasser, noch im Glaskörper, Salvarsan nachweisen können. Die Hardersche Drüse, die in der Orbita des Kaninchens liegt, zeigte sich beim Neosalvarsan, ebenso wie das Pankreas, spärlich verfärbt. Im übrigen liegen Untersuchungen an Drüsen nicht vor.

Wenden wir uns der Frage zu, wie sich die verschiedenen Gewebsarten zur Salvarsanbindung verhalten, so ist zunächst über die Muskulatur zu sagen, daß einzelne Untersucher (*Ullmann*, *Burnaschew*, *Bornstein*) mäßige Mengen As in der Muskulatur vorfanden, während ich bei meinen Untersuchungen intaktes Salvarsan mit der E.-B.-Reaktion niemals nachweisen konnte. Auch über diesen Punkt müßte Klarheit geschaffen werden, denn bei der Masse der Muskulatur eines Menschen kämen hier schon geringe Speicherungsgrade als großes Depot in Betracht. Die Knochen wurden in einzelnen Fällen untersucht und mit spärlichen As-Mengen beladen gefunden, was unter Umständen forensische Bedeutung gewinnen könnte. Das Bindegewebe wurde von keinem Untersucher isoliert herangezogen. Ich habe mit E.-B.-Reagens niemals eine Reaktion erzielen können. Ganz auffallend war aber ein wiederholt erhobener Befund bei der Untersuchung der Hirnhäute. Beim Kaninchen wurde nach Abtragung des Schädeldaches und des gesamten Gehirns das Reagens in die Höhle der Schädelbasis eingegossen. Nach längerer Zeit der Einwirkung trat nur beim neosalvarsanbehandelten Tier eine zum Teil sehr starke Gelbfärbung auf, während bei Tieren, welche Altsalvarsan bekamen, jede Verfärbung ausblieb. Die daraus zu schließende größere Affinität des Neosalvarsans zu den Hirnhäuten könnte unter Umständen praktische Bedeutung gewinnen, wenn wir uns nun dem wichtigsten Kapitel der Salvarsanverteilung und Speicherung zuwenden, nämlich seinem Verhalten zum Zentralnervensystem.

Nachdem jetzt als sicher gelten kann, daß die Tabes und Paralyse echte Spirochätenerkrankungen des Nervensystems sind, ist es natürlich, daß die Frage sofort das Interesse der Kliniker in Anspruch nahm, ob das Salvarsan in das Nervensystem eindringt. So fehlte es von Anfang an nicht an eingehenden Nachforschungen nach Salvarsanresten in der Nervensubstanz und im Liquor cerebrospinalis. Dabei stellte sich sehr bald heraus, daß die Hirn- und Rückenmarksubstanz im Tierversuch meist völlig frei von As gefunden wurde und daß auch nach mehrfacher Injektion nur zuweilen geringe Spuren sich vorfanden (*Ullmann, Burnaschew, Riebes, Stühmer*). Eine besondere Neurotropie, wie sie von *Ravaut* für manche Fälle angenommen wird, dürfte daher wohl abzulehnen sein. Die spärlichen Spuren As, welche sich gelegentlich in der Nervensubstanz vorfanden, werden sicher zum Teil auf die nie ganz auszuschließenden Blutreste zurückgeführt werden müssen (*Ullmann*). Ein Unterschied zwischen Alt- und Neosalvarsan konnte in dieser Beziehung von *Ullmann* nicht festgestellt werden. Untersuchungen über den As-Gehalt des Gehirns am Menschen, welche *Weichbrodt* vermißt, liegen vor, z. B. von *Frenkel* und *Ulrich*. Es sei hier auf die oben wiedergegebene quantitative Berechnung verwiesen, die ergibt, daß es sich bei diesen Mengen nicht lediglich um Blutreste handeln kann, daß vielmehr eine gewisse Ablagerung des Salvarsans im Gehirn nach wiederholten Injektionen vorkommt. (Der Patient hatte 500 mg As im Verlaufe der Kur bekommen und war an einer interkurrenten Krankheit gestorben.) Besonders sinnfällig sind diese Verhältnisse aus einer Gegenüberstellung zu As, welche die gleichen Autoren bezüglich der Speicherung von As und Hg geben. Auf 1 kg berechnet finden sich:

Gehirn	1·5	—
Milz	4·5	2·2
Nieren	15·4	9·6
Lunge	4·6	—
Leber	30·2	5·1
Herz	2·5	—

Das As findet sich demnach vornehmlich in der Leber, das Hg hauptsächlich in der Niere vor.

Ähnliche Ergebnisse teilte kürzlich auch *Krüger* mit. Die As-Menge im Gehirn kann in diesen Fällen quantitativ nicht lediglich durch Blutreste erklärt werden. In neuester Zeit hat *Weichbrodt* an sechs Gehirnen von Paralytikern Untersuchungen auf As-Resten angestellt. Er fand in allen sechs Gehirnen reichlich As. Bei seinen Zahlen fällt aber auf, daß er bei vier Gehirnen jedesmal in 100 g Substanz 0·18 mg As fand und das auch bei dem Fall, der nicht wie die anderen einige Tage, sondern vier Monate nach Abschluß der Kur starb. Diese zahlenmäßige Übereinstimmung erscheint mir bei so heterogenem Material doch zur Vorsicht zu mahnen und Nachprüfungen dieser wichtigen Ergebnisse *Weichbrodts* notwendig zu machen. In zwei untersuchten Fällen enthielt das Gehirn etwa die Hälfte der As-Menge der Leber, was angesichts der Resultate anderer Forscher nur aus der Natur der Erkrankung erklärbar sein könnte (siehe unter Nr. 15).

Über den Übertritt des Salvarsans in den Liquor liegen zahlreiche Mitteilungen vor, die sich allerdings zum Teil erheblich widersprechen. Negativen Ergebnissen, wie sie *Camp, Stühmer, Engmann, Hall* u. a. mitteilen, stehen einwandfreie klinische Beobachtungen von *Sicard und Bloch, Balzer und Condat, Ravaut, Mucha, Holzmann* und experimentelle Ergebnisse, z. B. von *Tinel und Leroide*, ferner von *Rudolf und Bulwer* gegenüber. Zum Teil war das As noch nach Monaten nachweisbar (*Ravaut*), niemals aber in erheblichen Mengen. Allerdings stellten *Clausen* und *Jeans* bei Kindern As-Mengen in der Lumbalflüssigkeit fest, die etwa 0.037 mg pro 100 cm^3 betrugen, während die gleiche Menge Blutserum 0.5 mg enthielt. Bei Entzündungszuständen der Meningen fanden sie reichlich mehr. Den As-Gehalt der Lumbalflüssigkeit fanden sie stärker als bei der direkten Injektionsmethode von *Swift-Ellis, Zalociecky* und *Sicard* und *Bloch* weisen auf den Zusammenhang der Anreicherung des Blutes mit Salvarsan, mit dem des Liquors hin. Ein gewisser Titer des Blutes soll notwendig sein, um Spuren As im Liquor auftreten zu lassen. Niemals findet sich solches im Liquor, wo es im Blute fehlt.

Ich selbst habe Versuche darüber angestellt, ob das Salvarsan in wirksamer Form in den Liquor übergeht. Chemisch war mit dem E.-B.-Reagens niemals etwas nachweisbar und auch auf Trypanosomen konnten wirksame Stoffe niemals nachgewiesen werden. Jedenfalls stimmen alle Autoren bisher darüber überein, daß die günstigsten Falles, z. B. bei Erkrankungen der Meningen (*Kafka*) übergehenden Mengen so gering seien, daß eine therapeutische Wirkung von ihnen nicht erwartet werden kann. Umso mehr müssen die Angaben *Weichbrodts* überraschen, der letzthin mitteilte, daß er bei Paralytikern, denen er eine Stunde nach der letzten Injektion Blut und Liquor entnahm, im Liquor zum Teil As-Zahlen erhielt, die diejenigen des Blutes nicht nur erreichten, sondern zuweilen erheblich überragten. *Weichbrodt* schließt aus seinen Ergebnissen, daß die intralumbale Behandlungsmethode wegen der Gefahren und mangelhaften Wirksamkeit wertlos sei angesichts der Tatsache, daß es bei intravenöser Injektion gelingt, erheblich höhere Mengen Salvarsan in den Liquor zu bringen. Er schließt weiter, daß die intravenöse Methode den Vorteil habe, daß noch länger (nach Monaten) As in den Liquor aus dem Blut übertritt, während über das Verweilen intralumbal eingebrachten Salvarsans nichts Sicheres bekannt ist (*Schönfeld*). Diese auffallenden Ergebnisse veranlaßten mich zu erneuten Nachprüfungen. Bei drei Kranken (1. Lues, 2. Lues cerebialis und 3. Taboparalyse) wurde eine Stunde p. j. von Dos. V Neosalvarsan Liquor und Blut zur Untersuchung entnommen. Es fand sich As stets in beträchtlichen Mengen im Blute, aber nur in einem Falle (2) geringste Spuren im Liquor vor, wobei der Untersucher es offen ließ, ob nicht doch der praktisch nur sehr schwer vermeidbare As-Gehalt der Reagenzien dafür anzuschuldigen sei. Ich bin Herrn Prof. *Autenrieth* für die Übernahme der Untersuchung zu großem Dank verpflichtet.

Wir wissen aus den Untersuchungen von *Schönfeld*, daß das Salvarsan sehr schnell den Liquor verläßt, offenbar, weil salvarsanhaltiger Liquor resorbiert und neuer As-freier gebildet wird. Ein Fall *Zielers*, den *Schönfeld* mitteilt, kann vielleicht

so gedeutet werden, daß nach intralumbaler Einführung von Silbersalvarsan ein früher vorhandenes Silbersalvarsanexanthem wieder aufflackerte

Nur andeutungsweise können hier die Fragen gestreift werden, welche die intralumbale Behandlungsmethode überhaupt aufwirft: wie weit reicht die Wirkung intralumbal eingebrachten Salvarsans? Ist überhaupt mit einem Eindringen in die Nervensubstanz zu rechnen? Liquorströmungen, die von mancher Seite behauptet wurden (*Propping*, *Key* und *Retzius*) werden von anderen Autoren wiederum bestritten (*Weinberg*, *Weigelt*, *Becher* u. a.). Der letztgenannte Autor nimmt nur an, daß durch periodisch vom Gehirn aus über den spinalen Arachnoidealsack laufende Wellen der Liquor etwas bewegt und gemischt wird. Demgemäß ist mit einer sehr weitreichenden Einwirkung intralumbal eingebrachten Salvassans nicht zu rechnen, es sei denn, daß man in sehr großen Liquormengen löst. Über den Kreislauf des Liquor sind vielfach Meinungen geäußert worden, die sämtlich darin übereinstimmen, daß der Strom jedenfalls von der Nervensubstanz wegführt. Nur über *Tilny* und bei *Baumann* finden wir die Angabe, daß Trypanblau durch die Lymphscheiden in das Zentralnervensystem eindringe. Für das As wird dies aber von *Hoff* neuerdings auf Grund von Versuchen an Hunden bestritten. Wenn z. B. der Vorgang so abläuft, wie in dem Schema von *Stern* (Blut—Ventrikel—Liquor—Nervensubstanz—Liquor subarachnoidealis—Blut), so muß es ein aussichtsloses Beginnen sein, Salvarsan durch intralumbale Injektion in der Nervensubstanz zur Wirkung bringen zu wollen. Nur die oberflächlichen meningealen Prozesse könnten getroffen werden, wenn man nicht mit *Genmerich* abnorme „Auslaugungsprozesse“ unter dem Einfluß der Erkrankung annehmen will.

Alles in allem gelingt es bisher nur mangelhaft, bei der Bekämpfung der syphilitischen Erkrankung der Hirnsubstanz, das Salvarsan dort zur Wirkung zu bringen. Es ist deshalb zu begrüßen, daß von den verschiedensten Seiten Versuche gemacht wurden, das Mittel in stärkerem Maße in die Nervensubstanz hineinzubringen. Diese Dinge werden in einem anderen Abschnitt eingehend behandelt werden. Neben Fiebererzeugung durch Tuberkulin (*Wagner v. Jauregg*), Natrium oleicum (*Bonhöffer*, *Weigoldt*, *Zalociecky*, *Donath* u. a.). Milch (*Knauer*) wurde durch Injektion des Mittels in die Karotis (*Knauer*) das Ziel zu erreichen gesucht. Exakte Untersuchungen aber über die As-Aufnahme nach solchen Maßnahmen liegen nicht vor. Immerhin scheinen gewisse klinische Beobachtungen für ihre Wirksamkeit zu sprechen.

Andere Autoren, wie *Hoefel*, *Swift* und *Ellis*, *Peyri*, *Dercum* u. a., sehen einen Fortschritt in der Entziehung von 25 bis 80 cm³ Liquor kurze Zeit nach der Injektion, indem sie sich vorstellen, daß auf diese Weise ein starker Strom salvarsanhaltiger Flüssigkeit vom Blut zum Liquor erzeugt wird. Vielleicht läuft der ganze Vorgang auf eine stärkere Durchblutung nach der Liquorentziehung hinaus (*Hoefel*, *Dercum*). Am eingehendsten hat sich *Kalberlah* in letzter Zeit mit dem Problem beschäftigt. Neben einer Zusammenstellung aller bisher beschrittenen Wege gibt er Versuche wieder, mit denen es ihm gelang, durch gleichzeitige Gabe von Anilinfarbstoffen (Methylenblau, Bismarckbraun, Chrysoidin) den As-Gehalt des Gehirns im Tierversuch zu erhöhen. Zum Teil erreicht die As-Menge, welche er auf diese Weise in die Nervensubstanz hineinbrachte, das Zwei- bis Dreifache der sonst gefundenen. Inter-

essant sind weiter *Kalberlahs* Erwägungen, einerseits durch Erhöhung, andererseits durch Herabsetzung der Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten, den Salvarsanaustausch zu regulieren. Calcium (Afenil als Lösungsmittel, *Pulay*) und Adrenalin kommen für Sperrung, Schilddrüsensekret, Hormone usw. für Erhöhung der Durchlässigkeit in Frage. Alles das sind unzweifelhaft Wege, die noch der eingehenden experimentellen und klinischen Bearbeitung harren. Auch *Schönfelds* Untersuchungen mit Farbstoffen (Uranin) müssen zu weiteren Untersuchungen anregen. In letzter Zeit hat *Sack* den Versuch gemacht, dem Salvarsan „eine vom normalen Verteilungsmodus abweichende Bewegungsrichtung zu geben“. Er glaubt, im Coffein ein solches Mittel gefunden zu haben.

Das Coffein hat die Eigenschaft, „durch elektive Konstriktion der Mesenterialgefäße die Blutverteilung im Körper zu ändern und somit dem Gefäßgebiet der Haut sowie des Zentralnervensystems weit größere Blutmengen als sonst zuzuführen“. *Sack* nimmt an, daß die großen Mengen des eingeführten Mittels, welche sich bereits kurze Zeit nach der Injektion in der Leber, Niere und dem Dünndarm vorfinden, für die Wirkung als verloren gelten müssen. Wenn es deshalb gelingt, durch Coffeingaben die Blutzuführung zu diesen Organen zu blockieren, wird das Medikament an anderen Orten noch zur Wirkung kommen können. Praktisch ging er so vor, daß er jeweils zehn Minuten vor der intravenösen Salvarsaninjektion dem Patienten 0·2 Coffein subcutan verabreichte. Störungen sah er nie auftreten. Die Kranken gaben häufig an, daß sie den lästigen Salvarsangeruch nach dieser Art der Injektion viel intensiver empfänden.

Die praktische Bedeutung eines solchen Verfahrens können erst größere Versuchsreihen klarstellen. Jedenfalls aber erscheinen mir alle solche Bestrebungen aussichtsreicher zu sein, als die mancherorts viel geübte intralumbale Behandlung. Auch von der epiduralen Injektion (*Moos* und *Warstat*) kann ich mir aus ähnlichen Gründen nur spärlichen Erfolg versprechen. *Wegefort* und *Ager* empfehlen das Salvarsan in die Cisterna magna oder in die Ventrikel zu injizieren.

10. In welcher Form wird das Salvarsan gespeichert? Darüber ist leider so gut wie gar nichts näher bekannt. Ich konnte feststellen, daß die Gelbfärbung der speichernden Organe Leber, Milz, welche das Salvarsan mit dem E.-B.-Reagens gibt, mit der Zahl der Injektionen zunimmt, und schloß daraus, daß in der Tat noch ziemlich intaktes Salvarsan dort abgelagert wird. Wie lange aber dieses abgelagerte Salvarsan intakt bleibt, ist unklar. Es scheint aber, daß jedenfalls in der Leber der Abbau relativ langsam vor sich geht. *Sieburg* nimmt Speicherung in der Leber in anorganischer Form an. Oben bereits erwähnte Versuche von *Aladow*, welche der Nachprüfung bedürfen, scheinen zu beweisen, daß noch nach zwei bis drei Monaten irgendwelche Störungen der Leberfunktion auftreten können. Das kann man sich nur so vorstellen, daß zu jener Zeit erst irgendeine toxisch wirkende Abbaustufe erreicht wird.

11. Sind Anhaltspunkte für die Annahme von Spaltungsvorgängen vorhanden? Auch in diesem Punkte sind wir über ganz ungewisse Angaben noch nicht hinausgekommen. Das oben geschilderte, ziemlich lange Positivbleiben der E.-B.-Reaktion im Blut-

serum, sowohl wie in den Organen scheint dafür zu sprechen, daß jedenfalls ein Teil des eingeführten Mittels noch ziemlich lange unzerstört bleibt. Auch die *Abelinsche* Reaktion im Urin weist nach der Ansicht ihres Urhebers das Salvarsan intakt nach. Es muß aber auf die Untersuchungen von *Bergmann* verwiesen werden, welcher durch Stehenlassen von Salvarsanlösungen vergleichende Untersuchungen von reduzierten und oxydierten Serumsalvarsanlösungen und *Abelinscher* mit E.-B.-Reaktion festsstellte, daß bei dem positiven Ausfall der *Abelin*-Reaktion Spaltungsprodukte beteiligt sein können, die dem Salvarsan schon ziemlich fern stehen, aber immer noch As und einen cyklischen Ring enthalten. Es kann also angenommen werden, daß schon alsbald nach der Injektion neben intaktem Salvarsan die verschiedensten Abbaustufen im Blute auftreten. Mögen das nun organische Produkte oder bereits anorganische Stoffe sein, jedenfalls muß mit einer außerordentlichen Mannigfaltigkeit dieser Vorgänge gerechnet werden.

Sehr interessant müßte die noch nicht bearbeitete Frage sein, ob vielleicht die Oxydations- und Reduktionsorte auf den Salvarsanabbau irgendwelchen Einfluß ausüben. Nach den Anschauungen *Ehrlichs*, ferner nach den grundlegenden Untersuchungen *Unnas*, welche *Tryb* zu seinen Untersuchungen anregten, kann vermutet werden, daß die Salvarsanabbauprodukte in den verschiedenen Geweben, ja in verschiedenen Zellbestandteilen, in durchaus verschiedener Weise zur Wirkung kommen. Daß die Salvarsanpräparate leicht oxydierbar sind und in der Blutbahn tatsächlich alsbald oxydiert werden, konnte ich in den oben mitgeteilten Salvarsanserumversuchen feststellen. Ob es nun die Arsenoxyde sind, welche bei Todesfällen oder schockähnlichen Zuständen eine Rolle spielen, soll hier nicht erörtert werden. Die oben erwähnte Feststellung von *Sieburg*, daß die aromatische Amidophenolkomponente alsbald vollständig ausgeschieden wird, während die As-Komponente nur zu geringerem Teile und wesentlich später im Urin erscheint, setzt voraus, daß eine Aufspaltung sofort vor sich geht. *Sieburg* glaubt gezeigt zu haben, daß in jedem Falle im Tierkörper bei den Arsenoverbindungen die Sprengung der toxophoren As-Bindung eintritt. Er glaubt, daß der Organismus damit zunächst eine Entgiftung und gleichzeitige Überführung in eine leichter in Wasser und weniger in anderen Medien lösliche Form beabsichtige. *Sieburg* erinnert in diesem Zusammenhange an die Untersuchungen von *Binz* und *Schulz* und von *Binz* und *Laar*, welche zeigen konnten, daß innerhalb und außerhalb des Organismus durch protoplasmatische Gewebe As_2O_3 übergeht in As_2O_5 und umgekehrt. Die Oxydation der arsenigen Säure ging dabei hauptsächlich in den drüsigen Organen vor sich (Dünndarmschleimhaut, Milz, Leber) und die Reduktion der Arsensäure, vornehmlich in totem Gewebe, sowie in Leber und Blut. Beide Prozesse können also in einem Organ (Leber) nebeneinander verlaufen. Diese Umwandlungen bedingen nach *Binz* und *Schulz* innerhalb der vollziehenden Eiweißmoleküle heftiges Hin- und Herschwingen von Sauerstoffatomen. Dieses ist je nach der vorhandenen Menge die Ursache der giftigen oder therapeutischen Wirkung des As.

Untersuchungen von *Rubinstein*, *Pomaret*, *Kritschewsky*, *Fleig*, *Duhot*, *Widal* haben die Wahrscheinlichkeit ergeben, daß auch kolloidale Zustandsänderungen, Fällungen usw. im Organismus eine Rolle spielen können. *Pomaret* stellte fest, daß Arsenoxyde experimentell blutdrucksteigernd wirken, daß also für die Schockwirkung möglicherweise die Phenolkomponente in Frage kommt, mögen das nun Aufspaltungen sein, bei welchen die Phenolkomponente frei wird, wie das die Untersuchungen von

Sieburg möglich erscheinen lassen oder mögen es kompliziertere „proteine arsenophenolhaltige Adsorptionskomplexe“ (*Pomaret*) sein. Jedenfalls sind wir von einem einigermaßen klaren Einblick in dieses komplizierte Geschehen sehr weit entfernt.

12. Sind Entgiftungsvorgänge bekannt? Oben hob ich ja bereits meine Beobachtung bei Salvarsanserum hervor, daß offenbar Oxydationsstufen des Salvarsans mit Bestandteilen aktiven Serums reversible synthetische Bindungen eingehen, die sie biologisch und toxikologisch unwirksam macht. Auch *Bruhns* scheint ähnliche Vorgänge anzunehmen. Darüber hinaus aber sind Entgiftungsvorgänge bisher nicht bekannt geworden (siehe auch unter 11 bei *Sieburg*). Es muß damit gerechnet werden, daß vorübergehend jedenfalls synthetisch Salvarsaneiweißkörper entstehen, auf welche der Körper in besonderen Fällen mit Vergiftungserscheinungen reagieren kann.

13. In welcher Form wird das Salvarsan ausgeschieden? Abgesehen von den schon mehrfach erwähnten As-Befunden und dem Auftreten einer positiven *Abelinschen* Reaktion waren bis 1916 genauere Angaben nicht vorhanden. Meine Versuche mit Salvarsanurin wiesen bereits darauf hin, daß sich im Urin Stoffe finden müßten, die auf Trypanosomen eine dem Salvarsan ähnliche, aber vielfach gesteigerte Wirkung entfalteten. Erst die Arbeit *Sieburgs* brachte uns über die Abbauprodukte im Urin einige Klarheit. Das Wesentlichste darüber ist oben unter Nr. 10 bereits gesagt worden. Es soll hier nur kurz zusammengefaßt werden, daß *Sieburg* feststellte: 1. daß intaktes Salvarsan nicht im Urin erscheint; 2. daß eine Vielheit von Oxydations- und Reduktionsprodukten sich im Urin vorfindet und daß 3. auch anorganisches As (arsenige Säure und Arsensäure) reichlich vorhanden ist. Das anorganisch fünfwertig ausgeschiedene As verhält sich zum dreiwertig ausgeschiedenen wie 3:2. Ein Viertel des gesamten Harn-As war ionisiert.

Nach den Mitteilungen *Sieburgs* scheint es sicher, daß zum Teil organische, zum Teil anorganische Verbindungen die oben erwähnte Wirksamkeit des Urins auf Trypanosomen *in vitro* bedingen. Wenn man bedenkt, daß z. B. das Oxyphenylarsinoxid schon in einer Verdünnung von 1:10.000.000 Trypanosomen *in vitro* abtötet und bereits 1:0 einer Lösung 1:40.000 eine Maus heilt, so könnten das schon Stoffe sein, die für die Urinwirkung verantwortlich zu machen sind. *Schmiedeberg* wird wohl recht haben, wenn er behauptet, daß die Bedingungen für das Verschwinden der Parasiten aus dem Blute bei Behandlung mit aromatischen Arsenikalien erst im Organismus geschaffen werden. Ich habe ebenfalls bereits angedeutet, daß die Wirkung des Salvarsans nur nach Überführung in Oxydationsprodukte eintrete.

14. Hat das Lösungsmittel oder seine Konzentration einen Einfluß auf die Vorgänge der Ausscheidung oder des Abbaues? Im Anfang der Salvarsantherapie, als noch die Infusionen mit 200 cm³ Flüssigkeit vorgenommen wurden, ist die Frage verschiedentlich aufgeworfen worden, ob destilliertes Wasser oder Kochsalzlösung als zweckmäßigstes Lösungsmittel in Frage komme. Es stand dabei im Vordergrund die Erwägung, daß Salvarsanlösungen in 200 cm³ destilliertem Wasser stark hypo-

tonisch sein würden, besonders bei Verwendung des Neosalvarsans, wo der Natronlaugenzusatz in Wegfall kam. Ich hatte diese Hypotonie der Lösung mit hämolytischen Vorgängen im Zusammenhang gebracht und manche Schädigungen darauf zurückführen zu müssen geglaubt. Mögen solche Zusammenhänge früher einmal eine Rolle gespielt haben, heute, wo die Menge von 10 cm^3 Lösungsmittel nicht mehr überschritten wird, ist mit solchen Faktoren kaum mehr zu rechnen. Es dürfte also kaum eine Rolle spielen, ob Aqua dest. oder Na. Cl.-Lösung zur Verwendung gelangt. Die Frage, ob die Konzentration des Mittels einen Einfluß ausübt, hat einige Autoren zu vergleichenden Untersuchungen veranlaßt. *Zimmern* fand, daß bei konzentrierter Lösung die Ausscheidung langsamer vonstatten ging. *Kerl* bestätigte diese Ergebnisse und fand auch die Reaktion auf die Injektion und damit mutmaßlich die Resorption bei konzentrierter Lösung verlangsamt. Dem steht gegenüber das von *Engwer*, wiewohl von der Mehrzahl der klinischen Beobachter nennenswerte Differenzen in der Wirksamkeit bei konzentrierter oder verdünnter Lösung nicht festgestellt werden konnten. Auf jedem Fall aber muß der Ansicht *Lüths* entgegengetreten werden, der behauptet, schon vielständige Unterschiede in der Urinausscheidung festgestellt zu haben, wenn er Neosalvarsan statt in 6 bis 10 nur in 4 bis 5 cm^3 in Wasser löste.

Hauptsächlich *Spiehoff* und *v. Schubert* verdanken wir Untersuchungen über die Möglichkeit, das Salvarsan dem Körper mehr anzupassen und seine Toxizität dadurch herabzusetzen, daß als Lösungsmittel an Stelle des Wassers Serum verwendet wird. *Spiehoff* stellte fest, daß bei Serumlösungen das Salvarsan länger im Körper verweilt als bei Wasserlösungen und andere Autoren, wie z. B. *Riebes* und *Kötter* stimmen mit ihm darin überein. Andererseits sah *Treupel* die wässrige Lösung länger im Blute verweilen als die mit Serum hergestellte. Die Frage nun, wie eine solche Wirkung des Serums zustande kommen kann, wird von den Autoren nur wenig erörtert. Ich glaube, man wird sich dabei der Befunde von *Rubinstein*, *Duhot*, *Widal*, *Fleig*, *Pomaret* und *Kritschewsky* erinnern müssen, welche feststellten, daß das Salvarsan in vivo und in vitro eine ausgesprochene Fähigkeit besitzt, die Dispersion der Blutkolloide herabzusetzen. So sah *Kritschewsky* nicht nur eine direkte Thrombenbildung und Präcipitation, sondern auch Abnahme des Komplementgehaltes im Blutserum nach Salvarsaninjektion. *Pomaret* wies darauf hin, daß eine saure Reaktion begünstigend auf die Präcipitation und Flockungsvorgänge einwirkt. Schon starker Kohlensäuregehalt des Blutes soll zur Präcipitation des Präparates im Gefäßsystem führen und so die bekannten vasomotorischen Erscheinungen hervorrufen. Dabei wird von *Pomaret* nicht das Auftreten des Arsenoxyds, sondern in Übereinstimmung mit *Queyrat* und *Cousin* die Phenolkomponente als Ursache angeschuldigt. *Rubinstein* stellte fest, daß inaktiviertes Serum einen Niederschlag nicht gibt, daß ferner das Präcipitat frei ist von Eiweißkörpern, Kalksalzen und anorganischen Phosphaten. Jedenfalls wird man annehmen können, daß kolloidale Lösungen diese präcipitierende Wirkung des Salvarsans herabzusetzen in der Lage sind (*Wiesenack*: Normosal 1%). Man könnte sich wohl vorstellen, daß es für die Speicherung und Ausscheidung

nicht gleichgültig sein kann, ob alsbald nach der Einführung des Salvarsans Flockungsvorgänge einsetzen oder ob die Lösung durch kolloidale Schutzkörper einige Zeit länger erhalten bleibt. Ähnliche Erwägungen veranlaßten mehrere Autoren, den Traubenzucker als Lösungsmittel heranzuziehen. Zwar gingen dabei *Scholtz*, *Richter*, *Pranter* und *Steyskal* zunächst mehr darauf aus, den Einfluß hochkonzentrierter Traubenzuckerlösungen zu benutzen, um den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe zu verstärken. *Riebes* schlug auf Grund ähnlicher Erwägungen vor, durch Schwitzen, Bürsten und Abführmittel, durch hochkonzentrierte Traubenzuckerlösungen und durch Thyreoidin als Gewebsdiuretikum und nachher Höhensonnenbestrahlung, das Blut erst einzudicken, um dann das Salvarsan sozusagen in das Vakuum hineinzusaugen. *Steinberg* injiziert zunächst zweizeitig Traubenzucker und nach sechs bis acht Stunden, wenn ein starker Rückstrom vom Blut zu den Geweben angenommen werden konnte, das Salvarsan. Schließlich aber injizierte er gleichzeitig 80% Traubenzucker und Salvarsan, um so einen erhöhten osmotischen Ausgleich herbeizuführen. Vielleicht wirken alle diese Traubenzuckerinjektionen nur deshalb, weil durch die Beigabe des Zuckers als Lösungsmittel jene Flockungen vermieden werden (*Kopaczewsky*). *Lévy-Bing* und *Féronds* studierten die Ausscheidungsverhältnisse bei einer Anzahl französischer Präparate (Stovarsol, Glucarsenan, Eparseno) und fanden, daß die beiden letzteren, welche Traubenzucker enthalten, wegen ihrer zu guten Diffusionsfähigkeit sich für intravenöse Injektion nicht eignen. Dagegen ist die Ausscheidung nach intramuskulärer Injektion eine ziemlich gleichmäßige (50 bis 70 Stunden). Auch die Applikation per os ergab bei einem eine gleichmäßige Ausscheidung über 70 Stunden (Eparseno). Ähnliche Ziele verfolgten die Bestrebungen durch Verwendung des Normosal als Lösungsmittel, das Salvarsan der Blutflüssigkeit mehr anzupassen und sein Verweilen in der Blutbahn zu verlängern. Ich selbst habe Versuche an Kaninchen angestellt mit Gummi arabicum-Lösungen, die Verweildauer im Blute heraufzusetzen, und es scheint in der Tat zu gelingen, auf diesem Wege weiter zu kommen, da der positive Ausfall der *Ehrlich-Bertheim*-schen Reaktion bei der Gummi arabicum-Lösung erheblich länger positiv blieb. Jedenfalls waren die Ergebnisse sehr ermutigend für weitere Versuche.

15. Wird durch Erkrankung von Organen oder Geweben in der Salvarsanverteilung eine Änderung verursacht? *Fischer* und *Hoppe* stellten bereits übereinstimmend mit *Hata*, *Beeson*, *Baaker* und *Albrecht* fest, daß bei Paralyse im Gegensatz zu frischer Syphilis die Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin verlangsamt ist (z. B. *Hata*: zehn gegen vier Tage). Diese Befunde legten den Gedanken nahe, ob vielleicht entzündlich verändertes Gewebe Salvarsan im verstärkten Maße verankert oder ob nur syphilitische Erkrankungen die Affinität des Gewebes erhöhen. *Ullmann* hat sich mit dieser Frage beschäftigt. Er untersuchte Go-Eiter, tuberkulöses Gewebe, Ulcus molle, entzündliche Infiltrate, Sporotrichose, Aktinomykose und andere pathologisch veränderte Gewebsbestandteile nach Salvarsaninjektion und fand sie frei von As. Nur bei spirillogem verändertem

Gewebe hatte er positive Ergebnisse. Daß zum großen Teil die Erreger selbst der Speicherungsart sind, wurde von ihm dadurch wahrscheinlich gemacht, daß er bei Ngana und Recurrens, welche reine Blutinfektionen sind, bedeutende Mengen As im Blute fand, während Kontrollen von erregerefreiem Gewebe negativ ausfielen. Derselbe Autor konnte ferner noch in großen Stücken gesunder und in entzündeter Haut kein As nachweisen. Nur wenn Spirillen die Ursache der Erkrankung waren, wurde As gebunden. *Ullmann* führte so den Nachweis der Parasitotropie des Mittels. Ähnliche Beobachtungen teilt *Kolle* für das Hg mit, indem er darauf hinweist, daß syphilitische Tiere viel mehr Hg vertragen als gesunde. Und für das Jod machte *Fröhlich* die Beobachtung, daß bei Zuführung von Mirion (*Benkö*) normale Organe nur sehr wenig Jod zurückhielten, daß dagegen syphilitisch erkrankte tierische und vor allem menschliche Gewebe das Vielfache derjenigen Jodmenge zu speichern vermögen, die ihnen bei einer gleichmäßigen Verteilung zugekommen wäre. Auch *Igersheimer* stellte am Auge fest, daß in der Hornhaut injizierter Tiere niemals As vorhanden sei, auch wenn die Hornhaut infolge irgendwelcher Krankheitsprozesse vascularisiert war. Bei syphilitischen Hornhauterkrankungen fand er dagegen deutlich As vor. Nach diesen Befunden, deren weiterer Ausbau allerdings wohl wünschenswert wäre, muß angenommen werden, daß in den syphilitischen Krankheitsherden Salvarsan längere Zeit gebunden wird, so daß syphilitische und gesunde Organe bezüglich der Verteilung durchaus nicht gleichgestellt werden dürfen.

16. Welche Änderungen treten bei mehrfachen Injektionen auf? Über diesen wichtigen Punkt sind unsere Kenntnisse noch überraschend gering. Die wenigen Untersuchungen, die darüber vorliegen, erstrecken sich immer wieder, wie z. B. auch die letzten von *Schreus* und *Holländer* über die ersten Stunden nach der Injektion, und begnügen sich mit der Feststellung, daß bei wiederholten Injektionen die Ausscheidung in diesen ersten Stunden nicht wesentlich anders verläuft, als bei der ersten Injektion. Eine solche Fragestellung, die ihren Grund in einer ungeeigneten Untersuchungsmethode hat, vermag aber die zahlreichen noch ungelösten Probleme der mehrfachen Injektion nicht zu lösen. Wir haben oben festgestellt, daß nach anfänglich starker Ausscheidung doch noch erhebliche Prozentzahlen des eingeführten Medikamentes nach jeder Injektion zurückgehalten werden, daß diese Reste bei geeigneter Versuchsanordnung von mir sogar am siebenten Tage nach der Salvarsaninjektion im Blutserum als auf Trypanosomen wirksam, festgestellt werden. Es muß darnach mit Bestimmtheit darauf gerechnet werden, daß Injektionen, welche in fünftägigen Abständen der vorangehenden Folgen, noch Reste des Medikamentes im Körper antreffen. Es wäre daher sehr wohl die Frage zu stellen, ob nicht die immer wieder verbleibenden Restmengen sich zu schädigender Wirkung anhäufen können. Untersuchungen darüber liegen kaum vor. Ich konnte nachweisen, daß die Hauptspeicherungsorgane bei wiederholten Injektionen in steigendem Maße die Reaktion mit dem E.-B.-Reagenz gaben. Aber diese Versuche waren seinerzeit nicht so ausgedehnt, wie das zur Lösung dieser wichtigen Fragen notwendig gewesen wäre. *Ritter* stellt ebenfalls zu-

nehmende Speicherung in der Leber fest. Auch *Ullmann* glaubt, derartiges beobachtet zu haben. *Underhill*, *Frank* und *Stanton H. Davis* sahen bei Seruminjektionen die As-Ausscheidungen mit jeder folgenden Dosis steigen. Gewisse klinische Erscheinungen (Spätexantheme, Unverträglichkeit gegen Ende der Kur usw.) kann man nur mit einer Kumulation in Zusammenhang bringen. Exakte Untersuchungen aber über solche Vorgänge liegen bisher nicht vor. Es bleibt also vorderhand die Frage noch offen, ob die unzweifelhafte Retention eines Teiles des Salvarsans durch eine allmählich steigende Ausscheidungstätigkeit wettgemacht wird oder ob es tatsächlich schließlich zu einer erheblichen Anhäufung von Salvarsanresten kommt.

17. Wie wirken gleichzeitig gegebene Medikamente (Hg und Jod) auf die Ausscheidung? Bei der allgemein geübten Methode der kombinierten Behandlung mit Salvarsan und Hg oder Jod muß diese letzte Frage naturgemäß außerordentliches Interesse erwecken. Es kann hier natürlich nicht die Gesamtheit aller Fragen aufgeworfen werden, welche mit der kombinierten Therapie zusammenhängen. Es soll hier nur kurz darauf hingewiesen werden, daß naturgemäß die Ansicht *Wechselmanns*, welche auch von *Eicke* u. a. unterstützt wurde, großes Aufsehen erregte, die Annahme nämlich, daß durch Reizwirkung des Hg auf die Nierenepithelien eine Nierensperre und damit die Gefahr der Stauung von Zersetzungsprodukten des Salvarsans mit Vergiftungserscheinungen zustande komme. Auch sonst wurden gewisse Reizerscheinungen durch kombinierte Anwendung beider Medikamente vermutet (*Ullmann*, *Mayr* und *Thiem*, *Colman* und *Cron*, *Milian* u. a.). Aber die praktische Erfahrung hat doch wohl denen Recht gegeben, die eine solche Gefahr nicht für vorliegend erachteten, wenn schwere Nierenstörungen vorher ausgeschaltet werden. Daß immer bei Intoxikationen Nierensperre vorhanden sein müßte, wird z. B. durch *Heller* widerlegt, welcher schwere As-Melanosen sah, aber von einer Nierenstörung nichts nachweisen konnte. Experimentell hat sich *Greven* mit der Frage befaßt. Er fand, daß bei Kaninchen in der Tat eine gewisse Verlangsamung durch Hg-Gaben erreicht wird. Er fand bei Salvarsan allein die Ausscheidung nach zehn Tagen beendet, bei gleichzeitiger zweimaliger Calomelgabe dagegen noch nach 13 Tagen As. Gleichzeitig stellte er für das Jod die entgegengesetzte Wirkung fest. Bei zweimaliger Gabe von 0.5 Jodkali per os war der Urin der Tiere schon nach sechs Tagen As-frei. Auch am Menschen hatte er ähnliche Ergebnisse. Es scheint also dem Jod eine gewisse ausscheidungbeschleunigende Wirkung zuzukommen, was auch wohl die praktische Erfahrung rechtfertigt, Jod nicht mit Salvarsan zusammen zu geben, um nicht die tertiären Krankheitsprodukten gegenüber gerade wünschenswerte nachhaltige Wirkung aufzuheben. Abwechselnd Salvarsan und Jod werden hier besser zum Ziele führen als die Kombination. Allerdings meint *Dub*, welcher Salvarsan und Jod einzzeitig gibt, daß das Jod direkt in die erkrankten Gewebe abgelenkt, dort erweichend wirkt und so das Salvarsan besser in die Tiefe dringt. Im ganzen wird man noch weitere experimentelle Ergebnisse abwarten müssen, ehe man auf solche einzelnen Mitteilungen therapeutische Folgerungen aufbaut.

Zusammenfassend kann man über unsere Kenntnisse der Ausscheidungs- und Abbauvorgänge des Salvarsans sagen, daß dieselben noch recht lückenhaft und gerade an wesentlichen Punkten unvollständig sind. Je mehr man sich klinisch und experimentell mit all diesen Fragen befaßt, desto mehr drängt sich die Notwendigkeit auf, diese praktisch so ungeheuer wichtigen Dinge noch viel eingehender zu erforschen. Denn nur so kann eine genügende Sicherheit der Salvarsantherapie erreicht, Unheil verhütet und so dem Fortschritt überhaupt gedient werden. Daß dabei mehr als bisher auf mögliche Verschiedenheiten der einzelnen Salvarsanpräparate geachtet wird, ist wünschenswert. Denn nur so wird man der Forderung gerecht werden können, das jeweils für den vorliegenden Krankheitsfall geeignete Präparat herauszufinden.

Literatur.

- Abelin*, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1002.
 — Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 2.
Aksenoff, Wratschnebnaja Gaz. 1913, Nr. 40.
Aladow, Chark. med. Journ. XI, 5, 1911.
Aschheim, Zentralbl. f. Gynäkol. 1911, Nr. 31.
Auer, The Arch. of intern. med. Vol. 8, 1911, S. 169.
Azemar, Ann. de dermat. et syph. 7 u. 14. 1918—1919.
Bachem, Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 268.
Bagrow, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 3.
Balzer und *Condat*, Bull. de la Soc. franc. de Dermat. 1912.
Baumann, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 10.
Becher, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 839.
Beeson, *Baaker* und *Albrecht*, Arch. of Dermat. a syph., Bd. 5, S. 51.
Benoit, Journ. de méd. de Paris 1914, Jan. 1924.
Bergmann, Biochem. Zeitschr. Bd. 90, S. 348.
Bernstein, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 135, S. 55.
Beyer, Med. Klinik 1918, Nr. 3 u. 4.
Bing u. *Schulz*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 11, S. 200, Bd. 13, p. 256, Bd. 14, S. 545, Bd. 38, S. 259.
Bing und *Laar*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 41, S. 179.
Boecker, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 24, S. 148.
 — Klin. Wochenschr. Jahg. 2, S. 259, 1923.
Bonhoeffer, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 50.
Bornstein, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 112.
Boyd und *Joseph*, Journ. of Amerik. med. Ass. 1918, Nr. 71.
Brünauer, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 129, S. 180.
Bruhns, Med. Klinik 1912, Nr. 25 u. 26.

- Buchholz*, Med. Klinik, 1918, Nr. 21.
- Burnaschew*, Russk.-Wratsch. 1912, Nr. 13. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 29.
- Camp*, The Journ. of Nerv. a. Ment. Deseas, Sept. 1912.
- Clausen und Jeans*, Americ. Journ. of syphilis, Bd. 6, Nr. 3, 1922.
- Camus*, Compt. rend. soc. biol. 1912, S. 861.
- Caillot de Poncy und Livon*, Journ. de pharm. et de Chir. Bd. 30, S. 344.
- Colman und Kron*, Dermat. Wochenschr. 1919, Bd. 71.
- Dobrovitz*, Gyogyaszat, Nr. 40. Ref. Dermat. Wochenschr. Bd. 52, Nr. 3.
- Donath*, Münch. med. Wochenschr. 1912.
- Douglas*, The Lancet 1916, Nr. 22.
- Dreyfuss*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 19.
- Dub*, Med. Klinik 1921, Nr. 8.
- Duhot*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- Ehrlich*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 11, S. 1136.
- Ehrlich und Bertheim*, Ber. d. deutschen chem. Ges. 20. VII. 1907.
- Eicke*, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 412.
- Engleson*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 111.
- Engwer*, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 446.
- Escallon*, Lyon. méd. Bd. 69, S. 371.
- Fischer und Hoppe*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1530.
- Fischer und Zernik*, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34.
- Fleig*, Monatsschr. f. prakt. Dermat. Bd. 54, Nr. 17.
- Fordyce, Rosen und Myer*, Americ. Journ. of the med. scienc. Bd. 164, S. 492.
- Foulerton und Duret*, Zentralbl. f. Dermat. Bd. III, S. 545.
- Foulerton und Hewitson*, zit. nach *Pomaret*.
- Frenkel-Heiden und Navassart*, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30.
- — Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, XIII.
- Friedmann und Schwarzwald*, Wiener med. Wochenschr. 1921, S. 1678.
- Fröhlich*, Wiener klin. Wochenschr. 1921, S. 108.
- Galonnier*, Annal. de dermat. et syph. 6. Serie, S. 381.
- Garriga*, Progr. de la clin. Jahrg. 10, 1922, S. 44.
- Gautier*, Compt. rend. 129, S. 329—936; 131, S. 361—367; 137, S. 232—237.
- Geley*, Semana Medica 1912, S. 942.
- Gennerich*, Syphilis des Zentralnervensystems, *Springer* 1921.
- Gerber*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 46, 1911, Nr. 9.
- Gonder*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 15, Heft 2/3.
- Greven*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2079.
- Hauser*, Med. Klinik 1911, Nr. 15.
- Heller*, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 130, S. 319.
- Herthoge*, Bull. de l'Acad. de méd. de Belg. 1923, S. 704.
- Hoefer*, siehe bei *Kalberlah*.
- Hofer*, Österr.-Ung. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1917, Heft 2.
- Hoff*, Jahrb. f. Psych. u. Neurol. Bd. 42, Heft 2 u. 3.
- Jeanselme und Bongrand*, Soc. méd. des hôp. 1911, Bd. 14, 4 u. 18. XI.
- Jesioneck*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22.
- Igersheimer*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 51.
- Syphilis und Auge. *Springer* 1921, S. 96 ff.
- Joseph*, Journ. of experim. med. 1911, XIV.

- Kalberlah*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 4.
Katz, Inauguraldissert. Bonn 1912.
Key und *Retzius*, Stockholm 1875, 1896.
Knauer, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 608.
Kötter, Med. Klinik 1914, Nr. 19.
Kolle, Med. Klinik 1917, Nr. 3.
 — Zahnärztl. Rundsch. 1917, Nr. 28.
Kopaczewsky, Gaz. de hôp. civ. et mil. 1921, Nr. 46.
Kritschewsky, Wratschebnaja Gaz. 1921, Nr. 21. Ref. Zentralbl. III, 195.
Krüger, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 45.
Külpe, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 1493.
Kümmel, Med. Klinik 1917, Nr. 37.
Lehmann, Chem. Zentralbl. 1912, II, 750.
Lewandowsky, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. Bd. 33, S. 60.
Levaditi, *Navarro-Martin*, *Fournier*, *Gulnot* und *Schwartz*, Annal. de l'Institut. Pasteur, Bd. 36, S. 729.
Lévy-Bing und *Féron*, Annal. des mal. vénér. 1923, S. 24 u. 97.
Lockemann, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 78.
Loewy und *Wechselmann*, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 29.
Löhlein, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 16.
Lüth, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 50.
Martinescu, Spitalul Jahrg. 41, 1921, S. 131.
Mathieu, Rev. méd. de l'est. Bd. 50, Nr. 23, S. 713.
 — Compt. rend. des scienc. de la soc. de biol. Bd. 96, Nr. 17.
Mayr und *Thiem*, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 131, S. 204.
Mehrtens, Journ. of Americ. med. Ass. 1921, Bd. 76, Nr. 9.
Meirowsky und *Kretzmer*, Ergebnisse d. Dermat. Bd. 3, 194.
Merkuriew, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16.
Meyer-Gottlieb, Lehrb. d. exp. Pharmak. 3. Aufl., S. 397.
Mucha, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 28.
Mucha und *Ketron*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 38.
Muto und *Sanno*, Med. Ges. Tokio, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 29.
Neame, *Humphrey* und *Frank Bury*, Transact. of the ophth. soc. of the Unit. Kingdom Bd. 42, S. 163.
Nicrenstein, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 2, S. 453.
Noeggerath und *Reichle*, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 73, S. 175.
Oppenheim, Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 36, Nr. 1.
Plaut, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 48.
 — Med. Klinik 1917, Nr. 12.
Pomaret, Urol. a. cut. rev. Bd. 25, S. 525.
 — Press. méd. Jahrg. 30, 1922, S. 124.
Pranter, Wiener klin. Wochenschr. 1921, S. 36.
Pranter, Wiener klin. Wochenschr. 1921, S. 36.
 — Wiener klin. Wochenschr. 1921, S. 183.
Propping, Grenzgebiete 1909, Nr. 19.
Pulay, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 7.
Rajat, Annal. de mal. vénér. 1912.
Raimoldi, Riv. Osped. XI, 11.
Raubischek, zit. n. *Ehrlich Hata*, Berlin 1910. Chemother. d. Spirillomen.

- Ravaut*, Presse méd. 1912, Nr. 18.
Remy, Biochem. Zeitschr. Bd. 137, Heft 1 u. 3.
Riebes, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 68, S. 757.
Ries, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1084.
Ricker und *Knape*, Med. Klinik 1912, Nr. 31.
Ritter, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 4.
Rubinstein, Compt. rend. des séanc. de la soc. de biol. Bd. 84, S. 62.
Rudolf und *Bulwer*, Americ. Journ. of the med. science. Bd. 165, Nr. 1.
Sacccone, La Riform. med. 1912, S. 419.
Sack, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 24.
Sachs, Journ. of Americ. Med. Ars. Nr. 1, 1914.
Schamberg, Ther. Gaz. 1919, S. 761.
Scheffler, Zeitschr. f. angew. Chemie 1921, Nr. 1.
Schmiedeberg, Grundriß der Pharmak. Leipzig 1920.
Schmitt, Wirkliche und angebliche Schädigungen durch Salvarsan. *Kabitzsch* 1913.
Scholtz, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 41.
Scholtz und *Richter*, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 1522.
Scholtz und *Riebes*, Deutsche med. Wochenschr. 1913.
Scholtz und *Salzberger*, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 107, S. 161.
Schubert, v., Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 52.
Schreus und *Holländer*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 42.
Schönfeld, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 132, S. 162.
Schwarz, zitiert n. *Rieke*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 272.
Selinsky, Wratschebnaja Gaz. 1912, Nr. 39.
Sézary und *Pomaret*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jahrg. 33, 1923, Nr. 13.
Sicard und *Bloch*, Compt. rend. de la soc. de Biol. 1910, S. 624.
Sieburg, *Hoppe-Seyler*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 53.
Solowjew, Russki Wratsch, 1913, Nr. 18.
Spiethoff, Med. Klinik 1914, Nr. 14.
Steinberg, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 1523.
Stern, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 14.
Steyskal, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28, S. 343.
Stolle und *Fechtig*, Bericht der Deutschen Dermat. Ges. 1923, S. 5.
Stühmer, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1914, Bd. 70, S. 589.
 — Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, 20, 49.
Stümpke und *Siegfried*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 39.
Swift und *Ellis*, New-York. Med. Journ. 13. VII. 1912.
Taege, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
Tilny, Journ. of nerv. and ment. diseas. Bd. 41, S. 454.
Tinel und *Leroide*, Compt. rend. soc. biol. 1913, S. 1973.
Torday, Orvosi Ujság 1911, Nr. 1.
Treupel, Dermat. Zeitschr. 1915, Bd. 22, S. 82.
Treupel und *Levi*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 5 u. 6.
Trosanille, zitiert nach *Blaschko*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 478.
Tryb, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 52, S. 405.
Ullmann, Dermat. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 2.
 — Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 4.
 — Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5 u. 6.

- Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 24.
- Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 64, S. 540.
- Underhill, Franck und Stanton Davis*, Arch. of Dermat. Bd. 5, S. 40.
- Unna*, Die Reduktionsorte und Sauerstofforte des tierischen Gewebes. *Waldeyer*, Festschrift 1911.
- Uselli*, Giorn. Ital. Mal. Vener. Bd. 53, Nr. 2, 1913.
- Valenti*, Arch. Farmacol. speriment. Bd. 13, S. 165.
- Wagner v. Jauregg*, Therap. Monatsch. 1914, Nr. 1.
- Wechselmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 25.
- Wechselmann, Lockemann und Ulrich*, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 142, S. 163.
- Wegefort und Azer*, Americ. journ. of med. scienc. 1919, S. 778.
- Weichbrodt*, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 69.
- Weigeldt*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 838.
- Weinberg*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 577.
- Weiler*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 50.
- Weill, Morel und Mouriquand*, Lyon. Medical, 7. VII. 1912.
- Weyl*, Klin. Wochenschr. Jahrg. 2, S. 745.
- Wiesenack*, Korrespondenzbl. d. allgem. ärztl. Vereins v. Thüringen 1921, Nr. 3/4.
- Wolff*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 11.
- Zalociecky*, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36.

Methodik und Technik der intravenösen Salvarsantherapie.

Von **Ernst Nathan** (Nürnberg).

Die Einführung des Salvarsans in die Praxis der Syphilisbehandlung hat nicht nur die Therapie der Syphilis in prinzipieller Weise umgestaltet, sondern auch durch die besondere Art der Anwendung des Salvarsans und die sich daraus ergebende Notwendigkeit besonderer Kautelen zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen zu einer kaum übersehbaren Fülle von Angaben in technischer und methodischer Beziehung geführt. Nahmen diese rein technischen Details in der ersten Zeit der Salvarsananwendung, in der das Salvarsan in Form der heute völlig verlassenen und nur noch historisch bedeutsamen intramuskulären und subkutanen Injektionen verwandt wurde, noch einen nicht allzu großen Raum in der Literatur ein, so schwoll mit der Einführung der intravenösen Infusion und dem später erfolgenden Übergang zur intravenösen Injektion der verschiedenen Salvarsanpräparate die Literatur nicht nur über Indikation, Dosierung, Heil- und Nebenwirkungen usw., sondern auch über die spezielle Technik und Methodik der Applikation des Salvarsans ins Unübersehbare an. Fast jeder Autor, der sich an dem Ausbau der Salvarsantherapie beteiligte, hat seine besonderen, oft nur von ihm geübten technischen und methodischen Vorschriften mitgeteilt. Infolgedessen finden sich in der Literatur für jede Phase der Salvarsanapplikation, von der Lösung der Salvarsanpräparate, der Technik der Stauung, des Einstiches usw. angefangen bis zur eigentlichen Infusion und Injektion mit den dafür eigens konstruierten zahlreichen Modellen von Infusionsapparaten und Injektionsspritzen, die verschiedenartigsten, sich oft wiederholenden, oft einander widersprechenden und völlig entgegengesetzten Angaben und Vorschriften. Bei dieser Fülle des einschlägigen Materials ist es natürlich kaum möglich, aus der ungeheueren Salvarsanliteratur alle technischen Einzelheiten, die in irgendeiner Beziehung die Anwendungsart des Salvarsans betreffen, und die zumeist nicht in besonderen Mitteilungen, sondern im Rahmen allgemeiner Salvarsanabhandlungen niedergelegt sind, in erschöpfender Weise wiederzugeben, wenn ich auch auf möglichste Vollständigkeit bedacht war. Im übrigen hat sich die größte Anzahl der empfohlenen Methoden und Technizismen in der allgemeinen Praxis der Salvarsanbehandlung nicht einführen können oder ist durch den Fortschritt der Salvarsantherapie überholt und hinfällig ge-

worden, so daß zumeist eine kurze Erwähnung oder ein Hinweis auf das Literaturverzeichnis genügen dürfte. Hier hat der Ausbau der Salvarsantherapie, der im Laufe der Zeit zu einer immer größeren Vereinfachung der Technik der Salvarsananwendung führte, selbst kritisch sichtlich gewirkt.

Überblickt man unter Ausschaltung der anfangs geübten und bald wieder verlassenenen subkutanen und intramuskulären Injektion die ganze Entwicklung der intravenösen Salvarsantherapie, so lassen sich historisch und methodisch zwei aufeinanderfolgende Etappen unterscheiden, nämlich erstens die Periode der intravenösen Infusion des Alt- und Neosalvarsans in stark verdünnter Lösung, eine Methode, die heute nur noch beim Altsalvarsan geübt wird, für das Neosalvarsan aber verlassen ist, und zweitens die Periode der intravenösen Injektion des Neosalvarsans, Salvarsannatriums, Silbersalvarsans und Sulfoxylatsalvarsans in konzentrierter Lösung. Für beide Applikationsarten des Salvarsans haben sich eine Reihe methodischer Vorschriften und Technizismen herausgebildet, die der besonderen Eigenart und Anwendungsweise der einzelnen Salvarsanpräparate entsprechen und den Zweck haben, die Infusion bzw. die Injektion des Salvarsans möglichst einfach, sicher, schmerzlos, gefahrlos und schnell vornehmen zu können, Methoden und Technizismen, deren Beherrschung für den Salvarsantherapeuten unerlässlich ist. Dabei wird allerdings jeder Autor seine besondere individuelle Technik und seine besonderen Methoden, auf die er eingestellt ist, und die er beherrscht, befolgen.

Jede Salvarsaninfusion oder -injektion gliedert sich in drei Abschnitte, nämlich:

1. Die genaue körperliche Untersuchung des Patienten zur Feststellung der Diagnose, Indikation und der eventuellen Kontraindikationen der Salvarsanbehandlung. Die körperliche Untersuchung des Patienten ist erneut vor jeder Salvarsaninjektion vorzunehmen, um unangenehmen Nebenwirkungen vorzubeugen (vgl. das einschlägige Kapitel des Handbuches);
2. die Herstellung der Salvarsanlösung;
3. die Infusion oder Injektion des Salvarsans selbst.

Lösung der Salvarsanpräparate.

Allgemeine Bemerkungen.

Zahlreiche klinische und experimentelle Erfahrungen haben gezeigt, von welch ausschlaggebender Bedeutung für die Verträglichkeit des Salvarsans die einwandfreie Herstellung der Salvarsanlösung, und welche Sorgfalt auf die Ansetzung der Lösung zu verwenden ist. Die zur Bereitung der Lösung dienenden Glasgefäße müssen frisch sterilisiert sein und sollen möglichst aus Jenaer Glas bestehen. Ganz besondere Sorgfalt ist auf die Sterilität und chemische Reinheit

der der Lösung des Salvarsans dienenden Lösungsmittel und Reagenzien zu verwenden. Dies gilt besonders für die Lösung des Altsalvarsans zur intravenösen Infusion, aber auch, wenn auch nicht in ganz so maßgebender Weise, für die Lösung der anderen Salvarsanpräparate zur intravenösen Injektion.

Als Lösungsmittel dient im allgemeinen frisch destilliertes oder sogar redestilliertes, frisch sterilisiertes Wasser bzw. Kochsalzlösung, die unter Verwendung chemisch reinen Kochsalzes aus frisch destilliertem und sterilisiertem Wasser hergestellt ist. Maßgebend für diese Forderung war der von *Wechselmann* zuerst geführte Nachweis vom Vorkommen verschiedenartiger Keime in älterem destilliertem Wasser oder in älterer Kochsalzlösung und der Bedeutung, die diesem sogenannten „Wasserfehler“ als ursächlichem Moment für eine Reihe unangenehmer Nebenwirkungen bei der Salvarsaninjektion zukommt. Außer diesem sogenannten organischen, vorwiegend bakteriellen „Wasserfehler“ als Ursache unangenehmer Nebenwirkungen sind aber noch weitere Möglichkeiten bekannt geworden, die zur Verschlechterung des Wassers führen können. So hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von mit Metallteilen versehenen oder aus nicht einwandfreiem Glas hergestellten Destillationsapparaten, Glasgefäßen usw. chemische Substanzen in das destillierte Wasser übergehen können, die zu Zersetzungen des Salvarsans und dadurch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Es handelt sich bei diesem anorganischen Wasserfehler im wesentlichen um Verunreinigungen des destillierten Wassers mit Kupfer, Blei, Nickel, Alkalien (Silikate, „Glasfehler“). Ferner kann die physiologische Kochsalzlösung an sich gelegentlich zu toxischen Reaktionen führen (Kochsalzfieber).

Es würde jedoch zu weit führen, in dieser Darstellung die ganze Frage des organischen und anorganischen Wasserfehlers aufzurollen. Es sei in dieser Beziehung auf die zusammenfassenden Darstellungen von *Gennerich*¹⁾, *Tomaszewski*, *Meirowsky* und *Kretzmer*, *M. Matzenauer*¹⁾ und auf die sich mit der Frage des Wasserfehlers beschäftigenden Originalarbeiten verwiesen (vgl. unter anderem die folgenden Autoren: *Almkvist*, *Arzt* und *Kerl*, *Bendix* und *Bergmann*, *Bingel*, *Brückler*, *Emery*¹⁾, *Finger*, *Galewsky*¹⁾, *Gonder*, *Freund*, *Heubner*, *Jakimoff* und *Nina Kohl-Jakimoff*, *Kanngiesser*, *Leredde* und *Kuenemann*, *Loeffler*, *Luithlen*, *Marschalko*¹⁾, *Matzenauer*²⁾, *Matzenauer* und *Hesse*, *Milian*¹⁾, *Müller*¹⁾, *Nobl*, *Nobl* und *Peller*, *von Notthafft*¹⁾, *Obermiller*, *Ravaut*¹⁾, *Rietschel*, *Samelson*, *Sicard* und *Leblanc*, *Stuber*, *Swift* und *Ellis*, *Touton*, *Wechselmann*²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, von deren Arbeiten aus die übrigen sich mit der Frage des Wasserfehlers usw. beschäftigenden Abhandlungen leicht nachzuschlagen sind).

Um jederzeit frisch destilliertes Wasser herstellen zu können, sind eine ganze Anzahl handlicher und praktisch brauchbarer Destillationsapparate angegeben worden. Wir erwähnen die Modelle von *Benario*, *Hüfler*¹⁾, *Grünberg*⁵⁾, *Bouveyron*, *Katz*²⁾³⁾, *Stephan*, *Almkvist*, *Dreyfus*¹⁾, *Schaerer*, *Heusner*. Dabei ist aus den vorher erwähnten Gründen darauf zu achten, daß der Destillationsapparat völlig aus Jenaer Glas besteht.

Ferner sollen, worauf besonders *Dreyfus*²⁾ aufmerksam gemacht hat, die ersten 100 cm³ des bei der Destillation gewonnenen Wassers, um eventuell vorhandene, wenn auch minimale Verunreinigungen ausschließen zu können, nicht verwendet werden. Da schließlich auch der aus Jenaer Glas bestehende Kühlapparat im Laufe der Zeit von dem kondensierten Wasser möglicherweise angegriffen werden kann, rät *Dreyfus* ferner, nach acht bis zehn Wochen langem Gebrauch den Kühler des Destillationsapparates zu erneuern.

Zur Konservierung der sterilen Kochsalzlösung zur gewöhnlichen Kochsalzinfusion und für die Salvarsaninfusion hat *Lefmann* eine 200 bzw. 500 cm³ enthaltende Glasampulle angegeben, welche mit Kochsalzlösung beschickt, an beiden Enden zugeschmolzen wird und vollkommen sterilisiert aufbewahrt werden kann. Das obere Ende der Ampulle läuft in einen weiten Bogen aus, so daß man den kleinen Apparat überall aufhängen kann. Um ferner die für den Praktiker unbequeme oder oft unmögliche Herstellung frisch destillierten und sterilisierten Wassers zu vermeiden, hat *Dreyfus*³⁾ zugeschmolzene Glasampullen mit zirka 10 cm³ destilliertem und sterilisiertem, gebrauchsfertigem Wasser herstellen lassen, die als „Ampullenwasser“ zu beziehen sind. Die Ampulle wird nach Abglühen mit einer Feile angeritzt und eröffnet. Der Inhalt kann dann sofort zur Lösung des Salvarsans verwendet werden. Übrigens hat auch bereits *Alexandrescu-Dersca*¹⁾ die Herstellung von Glasphiolen mit destilliertem sterilisierten Wasser empfohlen.

Statt der Destillation und Sterilisierung des Wassers durch Kochen hat *Taege*¹⁾ (vgl. auch *Loeffler*) ein chemisches Verfahren vorgeschlagen, das zugleich die Herstellung einer physiologischen Kochsalzlösung ermöglicht. *Taege* setzt gewöhnlichem Leitungswasser zur Sterilisierung Chlorwasserstoffsäure in bestimmter Konzentration zu. Das derart behandelte Wasser soll sich steril erhalten. Kurz vor dem Gebrauch wird die Säure durch Zusatz von Natriumhydroxyd in entsprechender Menge neutralisiert, und dadurch gleichzeitig die notwendige Kochsalzkonzentration hergestellt. (Über Sterilisierung des Wassers auf chemischem Wege vgl. ferner *Schumacher*¹⁾).

Außer der Destillation und Sterilisation fordern manche Autoren auch noch eine Filtration des zur Lösung des Salvarsans dienenden Wassers oder wenigstens der Salvarsanlösung (z. B. *Eitner*, *Wechselmann*⁶⁾, *Lenzmann*²⁾, *Gennerich*²⁾ u. a.). Als Filter empfehlen unter anderem *Wechselmann* in 0·4%iger Kochsalzlösung gekochte Verbandwatte, *Lenzmann* mehrere Lagen steriler Gaze oder ein ausgekochtes Leinentuch (Taschentuchleinen), *Gennerich* ein Hartfilter, während er eine Filtration durch sterile Watte, Mull, oder Filtrierpapier oder dickes schwedisches Filtrierpapier ablehnt. Auf die Notwendigkeit, metallfreie Filter zu verwenden, weist *Schramm* hin, da bei Benutzung bakteriendichter Filterkerzen zur Gewinnung keimfreien Wassers nicht unbeträchtliche Mengen von in der Filtermasse enthaltenen Schwermetallteilchen (Kupfer, Blei) in das Wasser übergehen könnten. Manche Fälle von Salvarsan Nebenwirkung sind nach *Schramm* mit Wahrscheinlichkeit auf diese katalysatorisch wirkenden Metallspuren zurückzuführen.

Während die Verwendung von frisch destilliertem oder sogar doppelt destilliertem und frisch sterilisiertem Wasser zur Bereitung der Na Cl-Lösung für die Alt- und Neosalvarsaninfusion nach der Erkenntnis des Wasserfehlers durch *Wechselmann* usw. von fast allen Autoren gefordert wird, verwandten einige Autoren statt des frisch destillierten Wassers zur Herstellung der Kochsalzlösung nur Leitungswasser, das am Tage vor der Infusion und ein zweites Mal am Tage der Infusion

selbst tüchtig gekocht wird (z. B. *Löb*, *Fendt*, *Touton* u. a.). Allerdings gilt diese Angabe, wie *Touton* hervorhebt, nur für das besonders gute Wiesbadener Leitungswasser, und *Touton* fordert daher vor der Verwendung von Leitungswasser dessen eingehende chemische und bakteriologische Untersuchung. Trotz dieser Einschränkung warnen jedoch insbesondere *Duhot*¹⁾ sowie *Dreyfus*²⁾ ausdrücklich vor der Verwendung nicht einwandfreien Wassers.

Gilt also die Vorschrift der Verwendung von destilliertem und sterilisiertem Wasser für die Altsalvarsaninfusion fast unbedingt und uneingeschränkt, so glauben eine Anzahl von Autoren bei dem Übergang zur Injektion konzentrierter Neosalvarsanlösungen und der dem Neosalvarsan folgenden Präparate von dieser strikten Forderung abgehen zu dürfen und empfehlen die Lösung des Salvarsans in gekochtem Leitungswasser (*Stern*¹⁾, *Görl*, *Bayet*, *Strauss*¹⁾²⁾ oder sogar in gewöhnlichem Leitungswasser (*Katzenstein*¹⁾). Trotzdem hielt wohl die große Mehrzahl der Autoren auch für die Neosalvarsaninjektion an der Forderung der Verwendung von destilliertem und sterilisiertem Wasser fest (z. B. *Ravaut*²⁾³⁾, *Duhot*²⁾³⁾, *Alexandrescu-Dersca*²⁾, *Zumbusch*, *Schreiber*¹⁾, *Katz*¹⁾, *Frühwald*, *Bayet*, *Kerl*¹⁾, *Cohn*¹⁾, *Dünzelmann*¹⁾, *Seyffahrt*¹⁾ u. a.) und das gleiche gilt für die Lösung der anderen Salvarsanpräparate. Auch hier sei die Notwendigkeit oder wenigstens die unbedingte Zweckmäßigkeit der Verwendung von destilliertem und sterilisiertem Wasser für die Lösung aller Salvarsanpräparate nicht nur für die Infusion, sondern auch für die Injektion nochmals ausdrücklich betont, wie es übrigens auch in den vom Reichsgesundheitsamt aufgestellten Richtlinien für die Anwendung der Salvarsanpräparate normiert ist.

Ein zweiter Punkt von allgemeiner Bedeutung, der während des Ausbaues der Salvarsantherapie mehrfach zur Erörterung stand, ist die Frage nach der Lösung des Salvarsans in Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser. Der ursprünglichen Vorschrift nach wurde das Altsalvarsan in physiologischer (0·9%iger) Kochsalzlösung gelöst (*Schreiber*, *Iversen*, *Hausmann*, *Weintraud* u. a.). Doch zeigte sich sehr bald, daß die Konzentration der Na Cl-Lösung nicht von sehr wesentlicher Bedeutung ist, wenigstens schwanken die Angaben der verschiedenen Autoren in ziemlich weiten Grenzen. So verwandten *Marschalko*¹⁾ eine 0·4 bis 0·6%ige, *Hoffmann* und *Jaffe* sowie *Wehner* eine 0·6%ige Kochsalzlösung. *Hecht* verwandte eine 0·5 bis 0·9%ige Kochsalzlösung, ohne wesentliche Unterschiede in der Verträglichkeit zu beobachten. Andere Autoren gingen sogar von der Verwendung der Kochsalzlösung völlig ab und verwandten zur Lösung des Altsalvarsans zur Infusion nur destilliertes Wasser, wie *Braun*, *Eitner*, *Goldbach*¹⁾, *Stümpke*, ohne von der Infusion der hypotonischen Lösung besondere Nachteile zu sehen. Größere Übereinstimmung ergab sich schon für die Lösung des Neosalvarsans zur Infusion. Hierbei durfte nach *Schreiber*²⁾³⁾, *Stühmer*¹⁾²⁾, *Iversen*¹⁾, *Stroscher*, *Kall*, *Joltrain* u. a. nur schwächer konzentrierte, bis 0·4%ige Kochsalzlösung verwendet werden.

weil bei Lösung des Neosalvarsans in stärker konzentrierter Kochsalzlösung leicht Trübungen entstehen können und das Präparat auch giftiger zu sein scheint. Von den meisten Autoren wurde das Neosalvarsan jedoch auch zur Infusion nicht in Kochsalzlösung, sondern in destilliertem, sterilisiertem Wasser gelöst [Schreiber¹), Stühmer³), Gutmann¹), Levy-Bing-Durveux, Milian²), Emery²), Leredde, Pinkus²), Fabry¹), Wolff-Mulzer, Marschalko²) u. a.] und für die intravenöse Injektion des Neosalvarsans in konzentrierter Form hat sich die Lösung in destilliertem, sterilisiertem Wasser völlig durchgesetzt und ist als die Methode der Wahl zu bezeichnen [Ravaut²), Duhot⁴), Alexandrescu-Dersca²), v. Zumbusch, Katz¹), Frühwald, Bayet, Kerl¹), Cohn¹), Dünzelmann, Seyffahrt¹) u. a.], ebenso wie die Lösung des Salvarsannatriums und des Silbersalvarsans. Es wird also heute als Lösungsmittel für die in konzentrierter Lösung zu injizierenden Salvarsanpräparate (Neosalvarsan, Salvarsannatrium, Silbersalvarsan usw.) im allgemeinen nur das destillierte, sterilisierte Wasser in Frage kommen.

Um die Salvarsanlösung vor einer schnellen Oxydation zu bewahren und dadurch länger haltbar zu machen, wurden zuerst von Treupel Versuche von Beisele zur Lösung und Konservierung des Altsalvarsans in Traubenzuckerlösung mitgeteilt. Neuerdings hat Pranter über Lösung der verschiedenen Salvarsanpräparate in Traubenzuckerlösung berichtet, nachdem er festgestellt hat, daß die Salvarsanlösungen in Traubenzucker bei steigendem Zuckergehalt weitaus beständiger sind als Lösungen in Wasser. Die Konzentration der Traubenzuckerlösung war anfangs 10:40, später 10:20 (vgl. auch Scholtz und Richter sowie Steinberg).

Über Lösung des Neosalvarsans im E i g e n e r u m haben v. Schubert sowie Spiethoff¹)²) berichtet. Doch hat sich diese Methode wegen ihrer größeren Umständlichkeit in die allgemeine Praxis der Salvarsananwendung bislang nicht einführen können.

Sämtliche Salvarsanpräparate dürfen erst kurz vor der Infusion oder Injektion gelöst werden. Längeres Stehen der Salvarsanlösungen vor ihrer Verwendung ist unter allen Umständen zu vermeiden, da dabei Zersetzungen der Präparate eintreten können und die Salvarsanlösung giftiger wird. Aus dem gleichen Grund dürfen niemals mehrere Salvarsandosens zugleich in einem Lösungsgefäß gelöst werden, um nacheinander verwandt zu werden. Diese Vorschriften gelten ganz besonders für das leichtzersetzliche Neosalvarsan und Salvarsannatrium, während das Alt- und das Silbersalvarsan etwas weniger empfindlich sind. Aber auch bei diesen Präparaten soll man unbedingt an der Verwendung von frisch, d. h. direkt vor dem Gebrauch angesetzten Lösungen festhalten.

Was die Temperatur der Lösungsflüssigkeit betrifft, so soll die Temperatur der Lösung des Altsalvarsans nach den Angaben fast aller Autoren der Körpertemperatur entsprechen. Stühmer⁴) und Eitner erwärmen sogar auf 38°. Um die Temperatur der Altsalvarsanlösung während der Infusion auf konstanter Höhe zu halten, sind besondere Apparate von Evans, Mc. Gurn sowie von Uhle und Mackinney angegeben worden.

Bayly hängt zu dem gleichen Zweck seinen Infusionsapparat in einem zweiten größeren Gefäß auf. Endlich hat *Queyrat* einen besonderen Apparat angegeben, der verbürgen soll, daß die Lösung Körpertemperatur hat, wenn sie in den Blutkreislauf gelangt. Um für die Infusion bis zu etwa fünf Stunden lang auf 40° erwärmte Flüssigkeit zur Hand zu haben, ist von *Ludwig Dröll* ein Thermodauerirrigator von 1·5 bis 5 l Inhalt konstruiert worden. Durch Kochen des Gefäßes wird nicht nur der Irrigator keimfrei gemacht, sondern gleichzeitig die wärmehaltige Masse erwärmt.

Dagegen lauten die Angaben über die optimale Temperatur der Lösung bei der Infusion des Neosalvarsans nicht so übereinstimmend. So empfiehlt *Schreiber*^{2) 3) 5)} die Verwendung einer kühleren Lösung von Zimmertemperatur bis höchstens 20°, da derart temperierte Lösungen besser vertragen würden als warme Lösungen (vgl. auch *Stühmer*^{1) 2)}). *Gutmann*¹⁾ weist dagegen darauf hin, daß auch bei der Neosalvarsaninfusion leicht angewärmtes Wasser verwendet werden soll, da von manchen Patienten die kühle Temperatur als unangenehm empfunden würde und gelegentlich Kontraktionszustände an der Vene beobachtet werden könnten. In völligem Gegensatz zu diesen Angaben lösen *Levy-Bing* und *Durveux* das Neosalvarsan in kaltem Wasser. Mit der Einführung der intravenösen Injektion konzentrierter Salvarsanlösungen ist auch die Frage der optimalen Temperatur unwesentlich geworden. Das bei der Lösung des Salvarsans zur Verwendung kommende destillierte, sterilisierte Wasser soll Zimmertemperatur besitzen; die Temperatur soll nicht über 30° betragen.

Von verhältnismäßig nebensächlicher Bedeutung ist das Gefäß, in dem das Salvarsan gelöst wird; absolute Voraussetzung ist nur, daß das zur Lösung dienende Gefäß einwandfrei sterilisiert ist. Die Lösung des Altsalvarsans erfolgt am besten in einem sterilisierten, graduierten Meßzylinder oder in einer sterilisierten graduierten Flasche. Bei den meisten Instrumentarien läßt sich übrigens das Altsalvarsan direkt in der zur Infusion dienenden Bürette lösen. Die Lösung der übrigen Salvarsanpräparate zur Injektion wird am besten in einer sterilisierten *Petri*-Schale, Glasschale, einem Becherglas, einem *Erlenmeyer*-Kölbchen, einem Porzellannäpfchen, einem Meßzylinder o. dgl. vorgenommen. Die Lösung des Salvarsans in der Ampulle, wie sie z. B. von *Alexandrescu-Dersca*, *Seyffahrt*¹⁾, *Katzenstein*²⁾, *Vasilu*, *Kersten* vorgeschlagen wurde, ist unzumutbar und sollte nicht geübt werden. Ebenso ist von der Lösung des Salvarsans direkt in der Spritze, die für das Neosalvarsan, z. B. von *Stern*¹⁾, *Duhot*³⁾, *Katz*¹⁾, *Cohn*¹⁾, für das Silbersalvarsan z. B. von *Dreyfus*^{4) 5)}, *Müller*²⁾, *Stern*³⁾ u. a. empfohlen worden ist, abzuraten. Bereits *Chajes* hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Lösung des Salvarsans in der Spritze ungelöst gebliebene Teilchen bei der Injektion in die Vene gelangen können. Außerdem können derartige Teilchen bei Verwendung dünner Nadeln die Kanüle verstopfen oder zum Festfahren des Stempels im Zylinder führen.

Eröffnung der Ampulle.

Alle Salvarsanpräparate kommen, da sie sich bei Luftzutritt leicht zersetzen und dann eine erhöhte Giftigkeit annehmen, in zugeschmolzenen, luftfreien, mit einem indifferenten Gas gefüllten Ampullen zur Abgabe. Vor der Eröffnung ist daher jede Ampulle sorgfältig auf ihre Intaktheit zu prüfen. Der Inhalt von Ampullen, die schadhaft sind und Risse im Glas oder Sprünge zeigen, darf nicht benutzt werden. Da kleine Defekte im Glas, namentlich wenn sie unter dem aufgeklebten Etikett sich befinden, der Beobachtung jedoch gelegentlich entgehen können, ist auch die Farbe des Salvarsanpräparates zu beachten. Das Altsalvarsan, Neosalvarsan und Salvarsannatrium muß hellgelb, das Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan dunkelbraun aussehen und muß sich mit der gleichen Farbe lösen. Salvarsanpräparate, die in der Ampulle oder bei der Lösung eine andere Farbe aufweisen, dürfen zur Injektion nicht angewendet werden, da sie chemisch verändert sind.

Zwei Merkmale weisen übrigens auf eine Schadhaftigkeit der Ampulle hin, auch ohne daß man zunächst an ihr einen Defekt gewahrt. Einmal soll die Ampulle bei ihrer Eröffnung mit einem leisen Knall aufspringen; zweitens hat *Taege*²⁾ darauf aufmerksam gemacht, daß das Salvarsan, das vor der Eröffnung der Ampulle als sehr lockeres und bewegliches Pulver in der Ampulle lag, bei der Eröffnung durch die einstürzende Luft zusammengeballt wird. Fehlen diese beiden Zeichen, so war das Röhrchen lädiert und vor der Eröffnung langsam Luft eingedrungen.

Die Eröffnung der Ampulle geschieht derart, daß der Hals der Ampulle durch vorsichtiges Erwärmen über einer Flamme oder durch Abreiben mit Alkohol desinfiziert, mit der der Salvarsanpackung beiliegenden Feile im halben bis ganzen Umfang sorgfältig angeritzt und dann unter Verwendung eines Tupfers abgebrochen oder durch einen leichten Schlag mit der Feile abgesprengt wird. *Katzenstein*²⁾ empfiehlt, zuerst den Rand der Ampulle mit der Feile anzuritzen, dann die Ampulle derart über eine Spiritus- oder Gasflamme zu halten, daß der eingeritzte Rand gut warm bis heiß wird, worauf sich der Kopf der Ampulle mit einem mit Alkohol getränkten Wattebausch direkt abheben läßt. Dieses Verfahren verhindert mit ziemlicher Sicherheit das Abspringen von Glaspartikelchen und ihre Beimengung zur Salvarsanlösung.

Lösung des Altsalvarsans zur Infusion in verdünnter Lösung.

Für die Lösung des Altsalvarsans zur Infusion sind eine Anzahl von Vorschriften angegeben worden, deren vollzählige Anführung viel zu weit führen würde. Da im übrigen die intravenöse Infusion des Altsalvarsans in verdünnter Lösung wegen der Umständlichkeit des Verfahrens und der nicht allzu selten eintretenden unangenehmen Nebenwirkungen praktisch

fast völlig verlassen und durch die wesentlich einfachere intravenöse Injektion der anderen Salvarsanpräparate in konzentrierter Lösung verdrängt worden ist, so genügt es, einige der am meisten geübten und praktisch erprobtesten Lösungsvorschriften anzugeben.

*Schreiber und Hoppe*¹⁾ (vgl. auch *Schreiber*⁵⁾), geben folgende Anweisung:

In einem sterilisierten graduierten Meßzylinder von 250 cm³ Inhalt mit engem Hals und eingeschliffenem Glasstöpsel, in dem sich zur Erleichterung der Lösung etwa 50 sterile Glasperlen befinden können, kommen etwa 10 bis 20 cm³ sterilen, destillierten Wassers, in das das Salvarsan (0·3 g für Frauen, 0·4 g für Männer) hineingeschüttet wird. Hierauf wird solange tüchtig umgeschüttelt, bis eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird durch Zusatz von 80 bis 90 cm³ sterilen, destillierten Wassers oder steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 100 cm³ aufgefüllt. Dann werden zur Neutralisierung der sauren Lösung für je 0·1 g Salvarsan etwa 0·7 cm³ steriler Normalnatronlauge, am besten mittels einer graduierten Pipette oder einer Bürette hinzugefügt und kräftig umgeschüttelt, bis der durch den Zusatz der Natronlauge entstandene Niederschlag vollkommen gelöst ist. Sollte nach kräftigem Schütteln keine klare Lösung eingetreten sein, so werden vorsichtig einige Tropfen Natronlauge hinzugesetzt, bis der Niederschlag oder die noch bestehende Färbung verschwinden und eine klare Lösung entstanden ist. Die so entstandene Lösung wird durch Zusatz von steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 150 bis 200 bis 250 cm³ aufgefüllt. Zum Lösen sowie zum Nachfüllen benutzt man am besten erwärmtes Wasser. Die Salvarsanlösung ist dann fertig zur Infusion.

Im Prinzip ähnlich ist das Verfahren von *Hausmann*. Das Altsalvarsan wird ohne weiteren Zusatz in kleinen Portionen nach und nach in heißes Wasser in einem kleinen graduierten Zylinder geschüttet (für je 0·1 g Altsalvarsan je 5·0 cm³ Flüssigkeit). Unter Umrühren und Zerquetschen mit einem Glasstab löst sich bei Verwendung heißen Wassers das Altsalvarsan restlos auf. Dabei soll die neue Portion des Pulvers erst dann zugesetzt werden, wenn die frühere sich gelöst hat. Nach vollendeter Lösung wird tropfenweise Normalnatronlauge zugefügt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der zunächst stärker wird, sich bei weiterem Natronlaugezusatz aber wieder völlig löst. Im ganzen benötigt man zirka 1·0 g Normalnatronlauge auf 0·1 g Arsenobenzol. Diese klare Stammlösung wird in eine 40° warme physiologische Kochsalzlösung gegossen, und zwar kommt auf je 0·1 g Arsenobenzol etwa 75·0 cm³ sterile physiologische Kochsalzlösung.

Iversen^{2) 3) 4)} gab folgende Vorschrift an: Das Altsalvarsan wird nach Anfeuchten mit Glykol oder Methylalkohol verrieben und in zirka 15 cm³ destillierten Wassers gelöst. Hieraus wird zur Überführung des Salvarsans in das Natronsalz tropfenweise solange Normalnatronlauge zugesetzt, bis sich der dabei entstehende Niederschlag wieder löst. Sodann wird der Überschuß an Natronlauge mit 1%iger Essigsäure (zirka 2 cm³ 1%iger Lösung auf 0·3 Arsenobenzol) neutralisiert. Die klare Lösung wird zu 250 bis 500 cm³ auf 40° erwärmter steriler physiologischer Kochsalzlösung zugegossen, das Gemisch kräftig umgeschüttelt und intravenös infundiert.

Gegen die ursprünglich auch von *Ehrlich* (vgl. *Schreiber* und *Hoppe*¹⁾) empfohlene Lösung des Altsalvarsans mittels Zusatz von Methylalkohol wurden unter anderem von *Blaschko* Bedenken erhoben. Sie ist aber auch unnötig, da sich das Altsalvarsan unter Verwendung heißen Wassers und ohne Zusatz von Glykol oder Methylalkohol glatt lösen läßt.

Weintraud löst das Altsalvarsan zunächst in 30 bis 40 cm^3 heißem Wasser ohne jeden Zusatz. Die klare gelbe Lösung wird nun in zirka 200 cm^3 körperwarmer, sterilisierte, physiologische Kochsalzlösung, die zuvor mit der erforderlichen Menge Natronlauge alkalisch gemacht ist, hineingegossen.

*Lenzmann*³⁾ gibt in einem 100 cm^3 fassenden, sterilisierten Porzellanmörser auf je 0.1 g Altsalvarsan 3 cm^3 einer 0.6%igen, sterilen, körperwarmen Kochsalzlösung, auf die das Salvarsan geschüttet wird. Das Pulver schwimmt auf der Oberfläche der Flüssigkeit, zum Teil wird es aufgelöst, was an der Gelbfärbung der Kochsalzlösung zu erkennen ist. Auf das schwimmende Pulver werden aus einem Tropfglas für je 0.1 g Salvarsan sechs Tropfen einer offizinellen (15%igen) Natronlauge aufgeträufelt und die Mischung sodann mit einem sterilen Porzellanpistill verrieben. Es entsteht eine klare, hellgelbe Lösung, die auf 100 g — also bis zur Füllung des Mörsers — mit 0.6%iger körperwarmer Kochsalzlösung aufgefüllt wird. Diese klare Lösung wird in den Glasbehälter geschüttet, der zur intravenösen Infusion dient und der schon vorher mit 50 cm^3 körperwarmer 0.6%iger Kochsalzlösung beschickt war, und wird zur Infusion verwandt. Je nach der verwandten Dosis des Salvarsans wird die Menge der Verdünnungsflüssigkeit derart erhöht, daß auf je 0.1 g Salvarsan 50 cm^3 Lösungsflüssigkeit kommen.

Hoffmann und *Jaffé* lösen das Altsalvarsan in 0.6%iger Kochsalzlösung in einem mit Glasperlen gefüllten Zylinder, füllen mit derselben Kochsalzlösung auf etwa 120 cm^3 für 0.3 g Altsalvarsan auf und alkalisieren mit 0.2 Normalnatronlauge bis zur eben eintretenden Klärung der Flüssigkeit. Da die klärende Wirkung der Natronlauge erst einige Zeit nach der Vermischung eintritt, so soll stets die Nachlösung sorgfältig abgewartet werden, um einen Überschuß von Alkali zu vermeiden.

Endlich sei noch die offizielle Vorschrift der Höchster Farbwerke zur Neutralisierung des Altsalvarsans mit Natronlauge mitgeteilt, da sie von praktischer Wichtigkeit ist. Zur Herstellung der alkalischen Injektionsflüssigkeit für intravenöse Applikation benötigt man auf

0.2 g Salvarsan	0.436 g =	zirka	8 Tropfen	15%ige	Natronlauge
0.3 „ „	0.654 „ =	„	12 „	15% „	„
0.4 „ „	0.872 „ =	„	15 „	15% „	„
0.5 „ „	1.090 „ =	„	19 „	15% „	„
0.6 „ „	1.308 „ =	„	23 „	15% „	„

Die Lösung des Altsalvarsans wird nach der Vorschrift der Höchster Farbwerke derart vorgenommen, daß man in einen 300 cm^3 fassenden, graduieren, sterilen Meßzylinder mit eingeschliffenem Glasstopfen und engem Hals, in dem sich etwa 50 sterile Glasperlen befinden, etwa 30 bis 40 cm^3 sterile physiologische Kochsalzlösung (0.9%) gibt, die aus chemisch reinem Kochsalz und sterilem, destilliertem Wasser hergestellt ist. Sodann wird das Salvarsan hineingeschüttet. Durch kräftiges Umschütteln geht die Substanz in Lösung. Die Lösung wird je nach der verwendeten Salvarsanmenge nach den Angaben der vorstehenden Tabelle mit der entsprechenden Anzahl Tropfen der 15%igen Natronlauge versetzt. Hierbei entsteht ein Niederschlag, der durch kräftiges Schütteln wieder in Lösung geht. Die klare, gelbe Lösung ist alsdann mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 300 cm^3 aufzufüllen. Sollte die Lösung nicht ganz klar sein, so sind noch ein oder zwei Tropfen Natronlauge hinzuzufügen.

Lösung des Altsalvarsans zur Injektion in konzentrierter Lösung.

Trotzdem *Schreiber* ausdrücklich vor der intravenösen Injektion des Altsalvarsans in konzentrierter Lösung gewarnt hat, wurde diese Methode doch wegen ihrer im Verhältnis zur Infusion wesentlich größeren Einfachheit von einer Anzahl von Autoren verschiedentlich angewandt. Nach wenigen Versuchen von *Rumpel* hat *Haccius* das Altsalvarsan in 1%iger Lösung mittels Rekordspritze injiziert.

Noch stärkere Konzentration wendet *Stern*¹⁾ an. *Stern* löst das Altsalvarsan in einem ausgekochten Glasgefäß von 20 g Inhalt (z. B. einem Pillenglas) in 5 bis 8 cm³ ausgekochtem Wasser. Nach völliger Auflösung des Salvarsans werden tropfenweise 10 Tropfen einer 15%igen Natronlauge zugesetzt. Hierbei tritt in der anfangs völlig klaren Salvarsanlösung eine Ausfällung ein, die sich bei kleinen Dosen (0.3 und 0.4 g) schon bei acht Tropfen der Natronlauge wieder zu einer klaren Lösung auflöst. Klärt sich die Lösung nicht, so muß man, besonders bei Dosen über 0.4 g solange Natronlauge zutropfen, bis die Lösung völlig klar ist. Praktisch ist es nach *Stern* auch, einen Tropfen einer 10%igen Phenolphthaleinlösung zuzusetzen, die Lösung färbt sich dann im Moment der völlig neutralen bzw. beginnenden alkalischen Reaktion rot. Die neutralisierte Lösung kann dann mittels einer Rekordspritze von 10 cm³ Inhalt injiziert werden.

Ähnlich verfährt auch *Zimmern*, der aber ungünstige Erfahrungen mit der konzentrierten Altsalvarsaninjektion gemacht hat. *Zimmern* löst eine oder mehrere Salvarsandosen in einem graduierten Zylinder und alkalisiert so, daß eine 5%ige Lösung resultiert. Die entsprechende Dosis von 0.4 oder 0.5 g Altsalvarsan, d. h. 8 oder 10 cm³ der Lösung werden dann mittels einer 10 cm³-Rekordspritze intravenös injiziert, wobei auf langsame Injektion von mindestens zwei bis drei Minuten Dauer Wert gelegt wurde.

Eine etwas geringere Konzentration verwendet *Dreyfus*⁶⁾. Er stellt eine 1%ige Lösung her, indem er die jeweilige Salvarsandosis in nahezu 40 cm³ destilliertem, sterilem Wasser löst und 0.4 g Altsalvarsan als höchste Einzeldosis nicht überschreitet. Die Injektion der Lösung erfolgt mit einer aus Jenaer Glas bestehenden, etwa 36 cm³ fassenden, bis 30 cm³ graduierten Spritze mit Schlauch als Verbindung zur Nadel. Für die Injektion hat *Dreyfus* ein besonderes Instrumentarium zusammengestellt. (Weitere Angaben über die Technik der intravenösen Altsalvarsaninjektion siehe bei *Finkh*, *Lube*, *Saalfeld*, *Scherschmidt*, *Habermann*).

Die intravenöse Injektion ganz kleiner Dosen hochkonzentrierter Altsalvarsanlösungen wurde ferner insbesondere bei Säuglingen und kleinen Kindern von *Noeggerath* empfohlen. *Noeggerath* löst 0.1 g Altsalvarsan in 2 cm³ Lösung (d. h. 1 cm³ heißer 0.8%iger Kochsalzlösung + tropfenweisem Zusatz heißer Normalnatronlauge bis zur klaren Lösung + Kochsalzlösung bis zum Volumen 2 cm³) und injiziert diese Lösung mittels Spritze in die Schädelvenen (vgl. auch *Dünzelmann*²⁾).

Lösung des Neosalvarsans zur intravenösen Infusion in verdünnter Lösung.

Wenn auch die intravenöse Infusion des Neosalvarsans in größeren Flüssigkeitsquanten völlig aufgegeben ist, so seien doch kurz die wesentlichen Vorschriften zur Lösung des Neosalvarsans, schon aus historischen Gründen, mitgeteilt.

Nach den Angaben *Schreibers*²⁾³⁾ wird das Neosalvarsan aus der Ampulle direkt in 200 bis 250 cm³ frisch destillierten, sterilisierten Wassers von höchstens 20° Temperatur geschüttet und die Mischung einige Male umgeschwenkt. Das Neosalvarsan löst sich dann sofort. Kräftiges Schütteln sowie nachträgliche Erwärmung der Lösung ist dabei jedoch zu vermeiden, da sonst leicht eine Oxydation des Neosalvarsans eintreten kann. Aus dem gleichen Grund ist die Lösung des Neosalvarsans erst direkt vor dem Gebrauch herzustellen. Statt des destillierten Wassers kann auch 0.4%ige Kochsalzlösung verwendet werden (vgl. unter anderem ferner *Stühmer*¹⁾²⁾, *Touton*, *Iversen*¹⁾, *Gutmann*¹⁾, *Wolff* und *Mulzer*, *Pinkus*²⁾, *Marschalko*²⁾, *Fabry*¹⁾, *Strocher*, *Levy-Bing* und *Durveux*, *Joltrain*, *Milian*²⁾, *Emery*²⁾, *Leredde*).

Lösung des Neosalvarsans zur intravenösen Injektion in konzentrierter Lösung.

Die Einführung der intravenösen Injektion des Neosalvarsans in konzentrierter Lösung mittels Spritze statt der umständlichen Infusion, die ziemlich gleichzeitig und unabhängig durch *Duhot*¹⁾²⁾ in Belgien, *Ravaut*²⁾, *Ravaut* und *Scheikevitche* in Frankreich, *Stern*¹⁾ sowie *Strauss*¹⁾²⁾ in Deutschland erfolgte, bedeutete in der großen Einfachheit und Bequemlichkeit ihrer Technik einen großen und entscheidenden Fortschritt in der Salvarsanbehandlung. Denn nun erst konnte die Salvarsanbehandlung wirklich Allgemeingut aller Praktiker werden. Die Vorzüge der Injektion vor der Infusion bestehen in der Schnelligkeit des Verfahrens, der Vereinfachung des Instrumentariums, da Infusionsapparat, Röhren und Gummischläuche wegfallen, der Ausschaltung des Wasserfehlers, der Einschränkung der Berührung der Lösung mit der Luft und der dadurch bedingten geringeren Oxydationsgefahr und schließlich in der Möglichkeit der Verwendung dünner Nadeln, die fast schmerzlos auch dünne Venen anzustechen erlauben.

Die Lösung des Neosalvarsans geschieht sehr einfach derart, daß 5 bis 10 cm³ destillierten, sterilisierten Wassers von Zimmertemperatur in einen kleinen sterilen Meßzylinder oder in eine sterile *Petri*-Schale oder Porzellanschale kommen. Auf das destillierte Wasser wird das Salvarsan aus der Ampulle langsam aufgestreut, wobei es sich unter leichtem Umschwenken des Gefäßes rasch löst und direkt in die zur Injektion dienende Spritze aufgezogen wird. Starkes Schütteln und nachträgliches Erwärmen der Lösung ist wegen der Gefahr der Oxydation zu vermeiden. Die Lösung des Neosalvarsans kann auch in noch stärkerer Konzentration erfolgen. So löst *Seyffahrt* das Neosalvarsan in 2 cm³ destillierten Wassers, und *Dünzelmann* empfiehlt für die Injektion bei Kindern die Lösung von 0.15 g Neosalvarsan in 2 cm³ destillierten Wassers (vgl. unter anderem weiter *Duhot*, *Ravaut*,

Stern, Strauß, Görl, Alexandrescu-Dersca²), Zumbusch, Schreiber¹), Katz¹), Frühwald, Bayet, Kerl¹), Cohn¹), Joseph, Katzenstein²), Lenzmann⁴).

Lösung des Salvarsannatriums.

Die Lösung des Salvarsannatriums geschieht in gleicher Weise wie die des Neosalvarsans. Es sei daher auf die vorangehenden Vorschriften verwiesen. Lediglich die Konzentration wird von den meisten Autoren etwas schwächer gewählt. Im allgemeinen wird je 0.1 g Salvarsannatrium in 10 cm³ destillierten, sterilisierten Wassers oder 0.4%iger steriler Kochsalzlösung gelöst. Andere Autoren lösen alle in Betracht kommenden Dosen des Salvarsannatriums in 20 cm³, wieder andere in noch stärkerer Konzentration in 10 cm³ destillierten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung, wobei jedoch zu betonen ist, daß beim Salvarsannatrium mit der Zunahme der Konzentration auch die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen ansteigt. Am zweckmäßigsten wird daher die Lösung des Salvarsannatriums in 20 cm³ oder mehr Wasser und entsprechend langsame Injektion sein. (Über Lösung des Salvarsannatriums vgl. unter anderem Wechselmann⁶), Dreyfus¹), Gutmann²), Löb¹), Schumacher²), Fabry und Fischer, Seyffahrt²), Hoffmann¹), Brandweiner.)

Lösung des Neosalvarsans in Eigenserum.

Die ersten Versuche mit einer Lösung des Neosalvarsans in Eigenserum stammen von v. Schubert. Spiethoff¹)²) hat dann die Methode durchgearbeitet und in allen Stadien der Lues verwendet. Technisch verfuhr Spiethoff derart, daß in ein elektrisches Zentrifugenglas von 50 cm³ Fassungsvermögen Blut mit einer Straussschen Kanüle, die mit einem kurzen Stück Gummischlauch versehen ist, aus einer Ellbeugenvene gelassen wird. Das Glas, in dem sich steriler Draht befindet, wird dann drei Minuten zur Defibrinierung des Blutes geschüttelt und darauf etwa 10 bis 20 Minuten zentrifugiert. Hierauf wird das überstehende Serum mit einer Pipette abgesogen, wobei man stets über 10 cm³ Serum gewinnt. Dann kommen 10 cm³ Serum in ein steriles Erlenmeyer-Kölbchen, das Neosalvarsan wird in dem Kolben unter gleichmäßiger Verteilung auf die ganze Flüssigkeitsoberfläche geschüttet und der Kolben verschlossen. Die Lösung wird dann mittels Rekordspritze intravenös injiziert (vgl. auch Roick).

Lösung des Silbersalvarsans.

Zur Lösung des Silbersalvarsans kommt die zur Injektion nötige Menge sterilen destillierten Wassers (10 bis 30 cm³) oder steriler physiologischer Kochsalzlösung in ein steriles Becherglas, ein Erlenmeyer-Kölbchen oder eine tiefe Petri-Schale. Hierauf wird das Silbersalvarsan nach und nach in einzelnen Portionen durch wiederholtes leichtes Klopfen an der schräg gehaltenen Ampulle auf die Oberfläche des Wassers geschüttet, wo sich das Salvarsan am besten unter leichtem Umschwenken des Lösungsgefäßes

ziemlich rasch in etwa zwei bis drei Minuten löst. Die Konzentration der Lösung wird verschieden gewählt, ein Teil der Autoren löst die Dosis von 0.1 bis 0.3 g Silbersalvarsan in 10 cm³ Flüssigkeit, andere empfehlen für je 0.1 g Silbersalvarsan je 10 cm³ Flüssigkeit oder auch durchschnittlich 20 cm³ des Lösungsmittels für alle Dosen. *Stern*²⁾ löst das Silbersalvarsan in 3 cm³ abgekochtem Leitungswasser, *Weber* in 4 bis 5 cm³ Wasser, saugt aber, nachdem die Salvarsanlösung in die Spritze aufgesaugt ist, nach dem Einstich in die Vene die Spritze voll mit Blut und injiziert diese Salvarsanblutlösung.

Statt der konzentrierten Injektion mittels Spritze löst *Mock* das Silbersalvarsan in 20 bis 30 cm³ 0.4%iger steriler Kochsalzlösung, füllt diese Lösung mit 0.8%iger Kochsalzlösung auf etwa 200 cm³ auf und infundiert aus einer Bürette mittels Schlauch. Auch *v. Notthafft*²⁾ verdünnt bis auf 120 cm³ und infundiert zumeist, oder injiziert, wenn die Infusion aus äußeren Gründen nicht möglich ist, mit einer 50 cm³-Spritze.

Sulfoxyalsalvarsan.

Das Sulfoxyalsalvarsan kommt als gebrauchsfertige, 10%ige, fast blutisotonische Lösung in Ampullen unter Stickstoffatmosphäre eingeschlossen zur Abgabe. Es ist also zurzeit das einzige Salvarsanpräparat, das in gebrauchsfertiger Lösung existiert. Es hat weiter den Vorzug, daß es nur wenig oxydabel ist und sich daher auch in seiner Toxizität auch nach der Eröffnung der Ampulle nur relativ langsam verändert, im Gegensatz zu allen anderen Salvarsanpräparaten (*Kolle*). Technisch wird es so verwandt, daß nach der Eröffnung der Ampulle in der üblichen Weise die fertige Lösung mittels der mit der Nadel armierten Spritze aus der Ampulle in die Spritze aufgezogen und entweder direkt und unverdünnt oder aber nach Verdünnung durch nachträgliches Zuziehen von 5 bis 8 cm³ destillierten sterilen Wassers zu der sich in der Spritze befindlichen Salvarsanlösung intravenös ganz langsam und allmählich injiziert wird (*Nathan* und *Reinecke, Key*).

Instrumentelle Technik und Apparatur der Infusion und Injektion.

Bei der technischen Durchführung der Salvarsanbehandlung ist strengste Asepsis nötig. Das gesamte zur Verwendung kommende Instrumentarium muß daher vor der Infusion oder Injektion in kochendem Wasser, heißem Dampf oder im Autoklaven sterilisiert werden. Zweckmäßig ist es auch, die ausgekochten Glasgefäße vor dem Gebrauch nochmals mit sterilem destilliertem Wasser auszuspülen oder durchzuspritzen, um möglicherweise anhaftende kleine Fremdkörper zu entfernen. Die Kanülen werden nach der Sterilisierung mit dem Mandrin versehen entweder in absolutem Alkohol aufbewahrt und vor Gebrauch mit steriler physiologischer Kochsalzlösung durchgespritzt oder werden trocken aufbewahrt. Erfolgt die Sterilisierung durch Auskochen, so soll nach *Gennerich*²⁾ und *Dreyfus*²⁾ nicht Leitungswasser, sondern destilliertes Wasser verwendet werden. Andernfalls könnte sich aus dem Leitungswasser Kalk am Glas niederschlagen, der, wie *Gonder*

gezeigt hat, unter Umständen zur Zersetzung des Salvarsans und Neosalvarsans führen kann. Für die Sterilisierung der Spritzen durch Auskochen dürfte aber gewöhnliches Leitungswasser genügen. Die gesamte zur Verwendung kommende Apparatur soll, soweit sie aus Glas besteht, aus Jenaer Glas hergestellt sein. Auch sollen, wie besonders *Dreyfus* betont hat, bei den Infusionsapparaten nur gläserne, jedoch keine Metallverbindungsstücke zwischen Schlauch und Injektionsnadel verwandt werden, da nur Glas einwandfrei sterilisierbar ist.

Je nach dem anzuwendenden Präparat ist die Technik der Salvarsanapplikation verschieden. Denn während für das Altsalvarsan lediglich die Infusion in verdünnter Lösung mit einem der verschiedenen Infusionsapparate geübt wird, werden alle übrigen Salvarsanpräparate mittels einer Spritze in konzentrierter Lösung injiziert. Es sind also in der folgenden Darstellung sowohl die Technik der Infusion und der dazugehörigen Apparatur als auch die Technik der Injektion mittels Spritze sowie die dabei notwendigen Vorbereitungen und Handgriffe (Desinfektion, Wahl der Injektionsstelle, Stauung, Einstich) zu besprechen.

Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle.

Vor der Infusion oder Injektion muß die Haut der Injektionsstelle gereinigt und desinfiziert werden. Zur Reinigung genügt Waschung mit warmem Wasser und Seife oder Seifenspiritus, zur Desinfektion Abreiben der Haut mit Äther, Alkohol oder Benzin. Von manchen Autoren wurde auch Einpinseln der Injektionsstelle mit Jodtinktur oder 10%igem Jodtinkturspiritus empfohlen. Doch wird die Haut dadurch gehärtet und der Einstich sowie die Beobachtung und Palpation der Venen erschwert. Im allgemeinen dürfte auch die Abreibung der Injektionsstelle mit 1‰iger Sublimatlösung zur Desinfektion völlig ausreichen. Infektionen der Einstichstelle kommen im übrigen bei Einhaltung dieser Desinfektionsmaßnahmen und Verwendung steriler Kanülen so gut wie niemals vor.

Wahl der Injektionsstelle.

Für die intravenöse Infusion und Injektion kommen als Injektionsstellen vorzugsweise die meistens gut sichtbaren Venen in der Ellbeuge (Verbindungsast zwischen Vena cephalica und basilica bzw. bei anderer Anordnung die Vena mediana cephalica und basilica) in Betracht. Sind in der Ellbeuge zunächst keine Venen sichtbar, so treten sie zumeist bei Stauung oder Anwendung eines der im folgenden Abschnitt zu schildernden Handgriffe hervor oder werden wenigstens palpabel. Ist die Injektion trotzdem in der Ellbeuge nicht möglich, dann gelingt die Injektion oder Infusion, namentlich bei zweckmäßig angelegter Stauung, oft an den Venen des Unterarmes (Vena cephalica und Vena basilica) oder an den oft recht gut ausgeprägten Venen des Handrückens. Die als Einstichstelle in Betracht kommenden Stellen des Armes hat *Stühmer*¹⁾ in einer Skizze dargestellt. In denjenigen Fällen, in denen die Injektion in der Ellbeuge, am Unterarm

oder dem Handrücken nicht möglich ist, kann man die Injektion auch an der *Vena saphena* oder *epigastrica* (*Kausch*) oder an der *Vena jugularis externa* versuchen (*Fantl*¹⁾). Auch die Verwendung variköser Venen ist gelegentlich empfohlen worden, wenn keine entzündlichen Prozesse oder Thrombosen bestehen. Das Salvarsan soll aber in mindestens 10 cm³ gelöst sein, um keinen Reiz auf die Venenwand auszuüben (*Pulvirenti*). Für die Injektion bei Säuglingen und kleinen Kindern empfiehlt *Noeggerath* die Benutzung von Schädelvenen (vgl. auch *Welde*, *Dünzelmann*, *Blacher*, *Mengert*, *Engelmann*, *Blechmann*). Ferner hat *Tobler* für die Injektion bei Säuglingen eine Methode der Venenpunktion am *Sinus sagittalis superior* angegeben (siehe auch *Martin*). Für die Injektion bei Patienten mit starkem Fettpolster hat *Kaufmann* besondere Vorschriften angegeben, desgleichen *Mock* für empfindliche Patienten.

Außer der intravenösen Injektion ist von *Knauer*¹⁾ für die Behandlung der Paralyse und der Hirnsyphilis die Injektion des Salvarsans in die *Arteria carotis* nach einem besonderen, gemeinsam mit *Enderlen* ausgearbeiteten Verfahren empfohlen worden. Dabei wird das Salvarsan entweder mit chirurgischer Freilegung der Arterie in die *Arteria carotis interna* oder direkt ohne Freilegung in die *Arteria carotis communis* injiziert.

Stauung und Methoden zur Sichtbarmachung der Venen.

Für das Gelingen des Einstiches bei der Injektion ist es notwendig die zu benutzende Vene an der Einstichstelle zu stauen, um die Vene durch die stärkere Füllung und den erhöhten Innendruck auszudehnen und dadurch sichtbar oder wenigstens palpabel zu machen, und um sie zu straffen und zu fixieren, so daß sie der einstechenden Nadel nicht ausweichen und sich insbesondere nach der Seite nicht verschieben kann. (Zur Technik und Methodik der Venenpunktion vgl. besonders *Moritz*.) Zur Erzielung einer hinreichenden Stauung genügt es bei Patienten mit gut entwickelten Venen zumeist schon, den Oberarm mit der linken Hand fest zu umspannen oder von der Assistenz bzw. dem Patienten selbst fest umspannen zu lassen. Gleichzeitig muß der Patient die Hand zur Faust ballen und den Arm maximal strecken. Abwechselndes kräftiges Schließen der Hand zur Faust und Öffnen der Hand begünstigt ebenfalls die Stauung. Bei allen Patienten mit nicht sehr gut sichtbaren Venen ist es aber zur Erzielung einer genügend intensiven Füllung und Stauung der Venen sicherer, den Arm oberhalb der Injektionsstelle mit einer Leinenbinde, einem Gummiband oder Gummischlauch o. dgl. abzuschnüren bzw. von der Assistenz abschnüren zu lassen. Doch darf die Stauungsbinde nicht so fest angelegt sein, daß der arterielle Radialis puls verschwindet. Muß man ohne Assistenz arbeiten, dann läßt man nach kreuzweiser Anlegung der Stauungsbinde deren Enden vom Patienten bis zum vollzogenen Einstich halten, oder klemmt, was aber unzweckmäßiger ist, die gekreuzten Enden der Schnur dicht über der Schnürstelle mit einer Klemme zusammen. Sobald die Nadel nach dem Einstich sicher in der Vene liegt, wird die Stauung gelöst.

Auch bei diesem einfachen Akt der Stauung bedienen sich die verschiedenen Autoren der verschiedensten Hilfsmittel und der mannigfaltigsten Handgriffe. Statt einer Binde verwenden *Ploeger* sowie *v. Zumbusch* und *Goldbach*²⁾ ein gefaltetes Handtuch, *Blacher*²⁾ eine elastische, durch *Kocher*-Klemmen gehaltene Binde, *Assmy* einen einfachen Gummischlauch, *Galli* eine Leinenbinde, *Wolff* ein starkes Gummiband, das durch eine zangenartige Klemme in beliebiger Weite und rasch angelegt und abgenommen werden kann, *Seyffahrt*¹⁾ eine besonders angefertigte Gummihosenträgerbinde mit einer Hosenträgerschnalle mit Hebel, *Traugott* eine besonders angefertigte Gummischnur mit Schlaufe. Außer diesen im Prinzip recht einfachen Stauungsbinden sind nun noch eine Anzahl komplizierterer Stauungsmanschetten empfohlen worden. So sind besondere, mit einem Griff lösbare Stauungsmanschetten von *Moritz*, *Katzenstein*²⁾, *Sußmann*, *Gänßbauer*, *Fiefler*, *Baller* angegeben worden. Stauungsmanschetten, die nach dem Vorbild der Manschetten für die *Recklinghausensche* Blutdruckbestimmung konstruiert sind oder die *Recklinghausensche* Manschette selbst empfehlen *Strauss*⁴⁾, *Eitner*, *Galli*, *Walter*, *von Stoker*, *Schneider*, *Spitzzy*, *Bauer*, *Rüdiger*, *Kopf*, *Fantl*²⁾. Endlich sei noch der von *Treibmann*¹⁾ ²⁾ mit besonderer Federvorrichtung konstruierte Venenkompressor erwähnt. Im allgemeinen wird der Praktiker jedoch ohne alle diese komplizierten Konstruktionen auskommen und eine völlig hinreichende Stauung auch bei der Verwendung einer einfachen Leinenbinde oder eines Gummischlauches erreichen.

Außer der einfachen Stauung sind nun noch für den Fall nicht genügenden Hervortretens der Venen verschiedene Kunstgriffe empfohlen worden, um eine möglichst intensive Füllung und Straffung der Venen zu erreichen. So empfiehlt *Hausmann* vor Anlegung der Schlauchbinde die Venen mit den Händen zu massieren. *Stühmer*⁴⁾ rät Abreibung der Haut mit Äther an, *Moritz* sowie *Charnass* empfehlen die Anlegung einer Doppelstauung oberhalb und unterhalb der Ellbeuge, nachdem das Blut am Unterarm nach oben zu in die Ellbogengegend massiert oder durch distal beginnende Entwicklung des Unterarmes mit einer elastischen Binde nach oben zu getrieben worden ist. *Halpern* rät außer der Bindenstauung den Arm unterhalb der Injektionsstelle von der Assistenz komprimieren zu lassen, *Wechselmann*⁷⁾ ⁸⁾ erreicht durch kurzes Schlagen der Venen mit einem Handtuch oder einem kleinen Hammer eine kräftige Kontraktion der Venen, *Moeny* läßt den Arm in heißes Wasser halten und erreicht dadurch eine intensive Füllung der Venen, *Pinkus*³⁾ empfiehlt, wenn die Venen nach Anlegen der Staubinde nicht sofort deutlich hervortreten, die Stauungsbinde nochmals zu lösen, um das Blut in den Arm schießen zu lassen und dann abermals die Stauung anzulegen, wobei die Vene weit stärker hervorzutreten pflegt, als bei der ersten Abschnürung.

Technik des Einstiches.

Für das Gelingen des Einstiches ist außer der Stauung ruhige Armhaltung des Patienten oder entsprechende Lagerung des Armes und Fixierung wichtigste Vorbedingung. Zu diesem Zweck nimmt man die Infusion des Altsalvarsans am besten in liegender Stellung des Patienten bei abduziertem Arm vor, die Injektion am besten in sitzender Stellung, wobei der Patient

den maximal gestreckten Arm auf ein Tischchen auflegt. Durch eine untergelegte Rolle oder ein Kißchen wird die Erzielung einer maximalen Streckung erleichtert. Geübte Techniker können, um den Eingriff für den Patienten möglichst einfach erscheinen zu lassen, die Injektion auch im Stehen vornehmen, wenn der Arm des Patienten von einer Assistenz, die gleichzeitig die Stauung vornimmt, gehalten und eventuell gestreckt wird. Um dem Arm, insbesondere bei der länger dauernden Infusion, aber auch bei der Injektion eine sichere und zweckmäßige Unterlage zu geben, sind besondere *Armstützen* konstruiert worden (*Katzenstein*²), *Riess*, *Günßbauer*). Bei kleinen Kindern verwendet *Blacher* zu beiden Seiten des Kopfendes an dem Operationstisch angebrachte *Armhalter*.

Sobald der Arm sich in richtiger Lage befindet und die Stauung angelegt ist, so daß die Venen entweder deutlich hervortreten oder wenigstens als pralle Stränge palpabel sind und man dadurch über die Verlaufsrichtung der Vene vollkommen orientiert ist, fixiert man durch Anspannung der Haut einige Zentimeter unter der geplanten Einstichstelle die Vene und sticht dann zur Infusion die Kanüle oder zur Injektion die an der Spritze aufsitzende Nadel entsprechend der Verlaufsrichtung der Vene durch die Haut in schräger Richtung ein. Bei der Wahl der Einstichstelle muß man, worauf besonders *Stühmer*⁴) hingewiesen hat, besonders darauf achten, daß von der Einstichstelle bis zu der Stelle, wo man die Vene treffen will, noch ein etwa 1 bis 1.5 cm breiter Zwischenraum bleibt. Ferner muß man beim Einstich hinsichtlich der Haltung der Kanüle oder Nadel, worauf z. B. *Löb*²), *Levy*, *Hoffmann* und *Jaffé*, *Galewsky*¹) u. a. aufmerksam gemacht haben, darauf zu achten, daß der abgeschliffene schräge Teil der Nadelspitze gegen die Vene zu sieht, um ein Verfangen der scharfen Spitze in der hinteren Venenwand zu vermeiden. Nach dem Durchstich durch die Haut schiebt man die Kanüle oder die Nadel langsam durch das subcutane Gewebe in schräger Richtung auf die Vene zu, bis man mit der Spitze an der Vene ist, deren Wand man als Widerstand deutlich spürt. Dann führt man die Nadel durch die Venenwand durch und fühlt fast immer den Moment, in dem die Spitze der Kanüle oder Nadel die Venenwand passiert hat und mit einem leichten, jedoch zumeist deutlich fühlbaren Ruck in das Venenlumen gleitet. In diesem Augenblick muß man die Nadel oder die Kanüle leicht senken, um sie in die Längsrichtung der Vene zu bringen und ein Anspießen oder Durchstoßen der hinteren Venenwand zu verhüten. Um ein Herausgleiten der Kanüle oder der Nadel aus dem Venenlumen während der Injektion zu vermeiden, ist es zweckmäßig, nunmehr die Nadel oder Kanüle noch einige Millimeter tiefer in die Vene hineinzuführen. Die hier geschilderte Methode der langsamen und gleichmäßigen Einführung der Nadel durch die Haut hindurch in die Vene wird unter anderem von *Stühmer*⁴) empfohlen; dagegen führen z. B. *Mayer*¹) sowie *Goldbach*²) den Einstich in zwei Abschnitten aus, indem sie zunächst einen subcutanen Einstich machen, aber außerhalb der Venenwandung bleiben und dann erst mit einem feinen Ruck in die Vene selbst einstechen. Dieses zweizeitige Verfahren empfiehlt als sicherer auch *Pinkus*⁴). Zur Erleichterung des Einstiches hat *Friedlieb*

sowie *Mietens* eine besonders konstruierte Pinzette angegeben, mit der die Vene leicht gefaßt und fixiert werden kann.

Hat man sich einer nicht zu dünnen Kanüle bedient, so strömt sofort, nachdem die Spitze der Kanüle in das Venenlumen eingedrungen ist, Blut hervor und zeigt die richtige Lage der Kanüle an. Um dabei das für manche Patienten unangenehme Beschmutzen des Armes mit Blut zu verhindern, hat *Stühmer* eine besondere „Tropfenfängerkanüle“ angegeben. Bei ganz dünnen Kanülen und bei der Verwendung dünner Nadeln tritt erst nach einigen Sekunden langsam ein Tropfen Blut hervor. Das Hervortropfen des Blutes muß auch bei der weiteren Einführung der Nadel im Venenlumen bestehen bleiben; andernfalls hat sich die Spitze der Nadel oder der Kanüle in der hinteren Venenwand verfangen oder hat diese sogar durchbohrt. Man muß dann die Kanüle oder die Nadel vorsichtig etwas zurückziehen, bis wieder Blut kommt. Keinesfalls darf aber die Infusion oder Injektion vorgenommen werden, bevor man sich nicht von der richtigen Lage der Kanüle oder Nadel im Venenlumen überzeugt hat, sonst kommt es zur Bildung schmerzhafter und unter Umständen recht unangenehmer peri- oder paravenöser Infiltrate. Hat man sich, wie es bei der Injektion zumeist geschieht, einer dünnen Nadel bedient, die auf eine Rekord- oder Glasspritze aufgesetzt ist, so ist es, um sich über die richtige Lagerung der Nadel im Venenlumen zu vergewissern, zweckmäßig, vor der Injektion den Spritzenstempel leicht zurückzuziehen und so Blut aus der Vene in die Salvarsanlösung zu aspirieren. Doch ist dies Vorgehen natürlich nur bei Neosalvarsan, Salvarsannatrium und Sulfoxylat-salvarsan möglich, da deren hellgelbe Farbe die Beobachtung der einströmenden Blutsäule leicht ermöglicht. Dieses Ansaugen von Blut wird von manchen Autoren auch zur weiteren Verdünnung der Salvarsanlösung in der Spritze empfohlen, da bei diesem Verfahren die Verträglichkeit des Salvarsans besser sein soll (*Fuchs, Stern*²), *Weber* u. a.). Bei dem dunkelgefärbten Silber- und Neosilbersalvarsan, bei dem das Einstromen des Blutes in die Spritze nicht oder nur sehr schwierig beobachtet werden kann, muß man dagegen, wenn man eine gewöhnliche Rekord- oder Glasspritze verwendet, die Spritze von der Nadel abnehmen und beobachten, ob aus der äußeren Kanülenöffnung Blut hervorquillt. Ist dies der Fall, so setzt man die Spritze vorsichtig wieder an die Nadel an und nimmt die Injektion vor. Für weniger Geübte oder bei sehr dünnen oder tiefliegenden Venen ist es auch ganz zweckmäßig, für den Einstich die Nadel auf eine 2 cm³-Rekord- oder Glasspritze aufzusetzen, die mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist und mit der derart armierten Nadel den Einstich vorzunehmen. Zeigt dann bei der Aspiration das einströmende Blut, daß die Nadel richtig im Venenlumen liegt, so nimmt man die Kochsalzspritze ab, setzt die mit Salvarsan gefüllte Spritze auf und injiziert. (*Gennerich*³), *Nathan*). Statt dieses Vorgehens kann man natürlich auch eine der Spritzenmodifikationen verwenden, die das Einstromen des Blutes kraft ihrer besonderen Konstruktion leicht erkennen

lassen (Spritzen nach *Vasiliu*, *Braun*, *Engleson*, *Heitz*, *Arzt* und *Schramek* usw.; Einzelheiten siehe später.) Einfach und zweckmäßig ist auch das von *Pinkus*⁵⁾ für die Injektion empfohlene Verfahren. *Pinkus* rät davon ab, mit der an der gefüllten Spritze angesetzten Nadel einzustechen; er setzt vielmehr die Nadel an einem *Assmy*-Ansatz auf, der einen queren Klotz zur Auflage auf die Haut und eine Halteplatte besitzt; in die Hinteröffnung des *Assmy*-Ansatzes paßt ein Zwischenstück, in dessen Bohrung der Ansatz der Rekordspritze eingesetzt wird. Die mit dem *Assmy*-Ansatz bewaffnete Nadel wird eingestoßen und, sobald sie richtig im Venenlumen liegt, was an dem hervorquellenden Blut zu erkennen ist, das Zwischenstück mit der Spritze angesetzt, wobei auch *Pinkus* die vorangehende Verwendung einer Wasserspritze anrät.

Um bei der Verwendung dünner Nadeln eine Verstopfung des Lumens der Kanüle durch Blutgerinnsel zu vermeiden, empfiehlt *Kache* Durchspritzung der Kanüle mit Öl bzw. Paraffinum liquidum.

Um bei der Infusion, die ja längere Zeit dauert, ein Verschieben der Kanüle nach dem Einstich zu verhindern, ist von vielen Autoren die Fixierung der Nadel mittels eines Heftpflasters oder Leukoplaststreifens empfohlen worden. Bei der Injektion dürfte sich diese Fixierung erübrigen. Zur Befestigung der Kanüle mit dem Infusionsschlauch bei der Infusion hat *Nochte* einen besonderen Apparat angegeben, der in Form einer Manschette mit federnden Hülsen am Handgelenk befestigt wird und Schlauch und Nadel in ihrer Lage fixiert. Sobald man sich überzeugt hat, daß die Nadel richtig im Venenlumen liegt, wird die Stauung vorsichtig, um ein Verschieben oder ein Herausgleiten der Nadel zu verhindern, gelöst, gleichzeitig bei dem Patienten die Öffnung der zur Faust geballten Hand veranlaßt, und die Injektion vorgenommen. *Schlesinger* und *Schoeps* raten allerdings, bei bestehender Stauung zu injizieren und erst nach erfolgter Injektion die Staubinde zu lösen, um ganz sicher eine Verletzung der Venenwand zu vermeiden.

Um sich auch während der Infusion oder Injektion davon zu überzeugen, daß der Austritt der Flüssigkeit glatt in das Venenlumen erfolgt, empfahl zuerst *Knauer*²⁾, den Zeige- und Mittelfinger der linken Hand leicht auf die Haut in der Fortsetzung der Verlaufsrichtung der eingestoßenen Nadel über der Vene, etwa 1 cm von der Einstichstelle entfernt, aufzulegen. Man fühlt dann eine gleichmäßig surrende Vibration der Venenwandung, hervorgerufen durch das Ein- und Durchströmen der Salvarsanlösung in der Vene. Den gleichen Handgriff empfiehlt auch *v. Zumbusch*.

Treten während der Infusion oder während der Injektion Schmerzen an der Einstichstelle oder im Verlauf der Vene ein, oder bildet sich an oder über der Injektionsstelle eine Quaddel oder ein Infiltrat, so hat sich die Nadel verschoben, sich in die Venenwand eingespießt oder diese sogar durchstoßen, und die Injektionsflüssigkeit dringt in das paravenöse oder subcutane Gewebe. In diesem Fall muß die Infusion oder Injektion sofort unterbrochen werden.

Nach Beendigung der Infusion oder Injektion wird auf die Injektionsstelle ein steriler Tupfer aufgedrückt, die Kanüle oder Nadel rasch herausgezogen und die Injektionsstelle kurze Zeit komprimiert. Bei der Verwendung

dünnere Nadeln kommt es nur selten zu einer Nachblutung. Außer der Kompression kann man zur Stillung der Blutung, wenn es nötig sein sollte, den Arm einige Minuten hochhalten lassen. Ein Verschuß der Injektionsstelle durch Pflaster ist nur in seltenen Fällen nötig, wenn die Blutung nicht steht. *Fabry*²⁾ empfiehlt zum Verschuß der Injektionsstelle Aufpinseln von 2%igem Salicylkollodium.

Chirurgische Freilegung der Vene zur Infusion und Injektion.

In denjenigen äußerst seltenen Fällen, in denen die perkutane Einführung der Kanüle oder Nadel nicht gelingt, da die Venen zu dünn sind oder zu tief liegen oder das über den Venen liegende subcutane Fettgewebe zu stark entwickelt ist oder endlich bei Säuglingen und Kindern muß man unter Umständen die chirurgische Freilegung der Venen vornehmen, um überhaupt die Infusion oder Injektion des Salvarsans machen zu können. In der ersten Zeit der Salvarsananwendung wurde die operative Freilegung der Venen von manchen Autoren sogar in jedem Fall empfohlen, da dabei ein Verfehlen des Venenlumens oder ein Anspießen oder Durchstoßen der Venenwand ausgeschlossen war. Bei der heute herrschenden Technik der Injektion muß aber die chirurgische Freilegung auf die äußerst seltenen Fälle beschränkt bleiben, in denen die perkutane Injektion, auch bei Prüfung aller in Betracht kommenden Injektionsstellen nicht gelingt (vgl. *Brauss*, *v. Notthafft*³⁾, *Blacher*, *Thomsen*, *Schüle*, *Ormsby*, *Lenzmann*⁵⁾).

In der speziellen Technik verfahren die verschiedenen Autoren in etwas verschiedener Weise. Nach dem Verfahren von *Brauß* wird nach Desinfektion der Haut der Verlauf der Vene durch einen oberflächlichen Schnitt markiert, die Haut zur Seite gezogen und dann mit einem kräftigen Schnitt auf 2 cm durchtrennt, eventuell unter Lokalanästhesie mit Chloräthyl. Läßt man nun die seitlich verschobene Haut los, so schnellst sie zurück und im Schnitt liegt die Vene frei. Dann faßt man mit einer Pinzette die vordere Venenwand, hebt sie etwas an und sticht die Kanüle ein. Nach der Infusion wird die Schnittwunde durch eine oder zwei kleine Nähte verschlossen.

Nach *v. Notthafft* wird nach subcutaner Injektion von Adrenalin-Novocain und Stauung auf die Vene eingeschnitten, die Vene herausgeschält, distal und proximal mittels zweier Peans abgeklemmt und nun das intermediäre Venenstück so weit inzidiert als nötig ist, um eine Hohlnadel einzuführen. Als Nadeln dienen stumpfe, ihrer Spitze beraubte, kanülenartige Nadeln. Dadurch wird die Perforation der Vene verhindert. Hierauf wird der zentrale Pean abgenommen, die Nadel noch ein Stück in der Vene vorgeschoben und nach Lösung der Stauungsbinde die Infusion vorgenommen. Darnach wird auch der zweite Pean gelöst, der Hautschnitt mit Nähten geschlossen und verbunden.

Bei Kindern empfiehlt *Blacher* zur Freilegung die Verwendung der Vene an der Innenseite der Bicepssehne, bei stärkerer Ausbildung aber auch trotz ihrer tieferen Lage die Vene an der Außenseite. Nach dem Einschnitt wird das Fettpolster mittels Schere entfernt, die Vene aus der Fascienschleide gelöst und auf einen besonders konstruierten Venenhalter genommen, der eine besondere Vertiefung zur Aufnahme und Fixierung der Vene trägt. Da die Vene hier auf einer metallenen Platte liegt, so ist die

Einführung der Kanüle leicht und sicher möglich. (Zur Technik der Salvarsaninjektion bei Neugeborenen vgl. auch *Engelmann*.)

Lenzmann gibt folgende Technik an: Unter Lokalanästhesie mit Novocain-Suprareninlösung, die über sowie rechts und links neben die freizulegende Vene injiziert wird, und nach Desinfektion der Haut mit 1%igem Formalinalkohol wird nach Anlegung des Stauungsschlauches ein 3 cm langer Einschnitt auf die Vene ausgeführt. Sobald sie als blasser, prallgefüllter Schlauch erscheint, wird mit stumpfem Instrument (Hohlsonde) das umgebende Gewebe etwas gelockert und eine Aneurysmanadel unter das Gefäß geführt. Man hebt es etwas hervor und führt die Injektionsnadel ein. Der Schlauch wird sofort gelöst und die Injektion vorgenommen. Dabei muß man sorgfältig verfahren, um die hintere Venenwand nicht zu durchstoßen. Andernfalls muß man die Nadel wieder herausnehmen, durch die eintretende Blutung ist jede Orientierung im Operationsfeld benommen und die Operation mißlungen. Nach dem Eingriff wird die Hautwunde mit Wundklammern oder Nähten geschlossen, ein Gazebausch fest aufgedrückt und die Operationsstelle verbunden. Eine doppelte Unterbindung und Durchtrennung der Vene ist nicht notwendig, sondern erschwert nur die Wiederholung des Eingriffes und macht die nochmalige Benutzung der Vene unmöglich.

Technik und Apparatur der Infusion und Injektion des Altsalvarsans.

Für die intravenöse Infusion bzw. die intravenöse Injektion des Altsalvarsans in verdünnter Lösung ist eine große Zahl verschiedenartigster Infusionsapparate und Instrumentarien angegeben worden, die sich im einzelnen oft nur durch relativ geringfügige Einzelheiten voneinander unterscheiden. Je nach dem bei ihrer Konstruktion und Handhabung maßgebenden Prinzip lassen sich diese zahlreichen Modelle von Infusions- und Injektionsapparaten in wenigen großen Gruppen relativ gleichartiger Modelle zusammenfassen.

Die einfachste Methode der intravenösen Salvarsaninfusion, wie sie zuerst wohl von *Iversen*²⁾, *Weintraud* sowie *Hausmann* angewandt worden ist, lehnt sich im Prinzip eng an das bei der gewöhnlichen intravenösen Kochsalzinfusion übliche Verfahren an. Das dabei verwandte Instrumentarium besteht aus einer 300 cm³ fassenden graduierten Glasbürette bzw. einem Glaszylinder (z. B. dem langen, schmalen, graduierten Glaszylinder des *Grawitzschen* Apparates) oder einer Flasche von 300 cm³ Inhalt mit Bodenausfluß oder endlich einem trichterförmigen Glasgefäß, das durch einen zirka 1·5 m langen Gummischlauch mittels eines metallenen konischen Ansatzstückes am anderen Ende des Schlauches mit der auf den Konus genau passenden Injektionskanüle verbunden ist. Der Schlauch kann durch einen Quetschhahn zugeklemmt werden. Die Glasbürette oder der Glaszylinder können etwa 1·5 bis 2 m über dem Operationstisch auf einem Stativ o. dgl. aufgehängt werden. Technisch wird bei der Infusion so verfahren, daß das Glasgefäß und der Schlauch mit der Salvarsanlösung gefüllt und durch Heben und Senken des Gefäßes aus dem Schlauch eventuell vorhandene Luftblasen entfernt werden. Sodann wird die isolierte Kanüle in die Vene eingestochen und, sobald das Blut hervorströmt, der Konus des Schlauchansatzes mit der Kanüle vereinigt. Dabei soll der Schlauch nicht abgeklemmt sein, sondern die Salvarsanlösung soll aus dem

Schlauchende ausströmen, um das Eindringen von Luftblasen in die Vene zu vermeiden. Bei hochgehaltenem oder hoch im Stativ aufgehängtem Infusionsgefäß fließt nun die Salvarsanlösung in etwa fünf Minuten durch ihre eigene Schwere ein. Durch Heben und Senken des Glasgefäßes läßt sich die Einstömungsgeschwindigkeit der Salvarsanlösung beliebig regulieren. Das Instrumentarium ermöglicht selbstverständlich auch, was von vielen Autoren empfohlen worden ist, der eigentlichen Salvarsaninfusion die Infusion einer geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung voranzuschicken, um über die richtige Lage der Kanüle in der Vene orientiert zu sein, und ermöglicht ferner, nach Beendigung der Salvarsaninfusion mit physiologischer Kochsalzlösung nachzuspülen, um eine Schädigung der Venenwand mit möglicher Sicherheit zu vermeiden. Zu diesem Zweck wird Schlauch und Infusionsgefäß zunächst mit etwa 20 bis 50 cm³ physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, die Luftblasen aus dem Schlauch entfernt, die Kanüle eingestochen, und, sobald die Kochsalzlösung glatt in die Vene einströmt, die in einem besonderen Gefäß zubereitete Salvarsanlösung vorsichtig in das Infusionsgefäß zugegossen. Sobald die Salvarsanlösung eingeflossen ist und den Boden des Infusionsgefäßes fast erreicht hat, wird wieder physiologische Kochsalzlösung zugegossen und auf diese Weise bequem und einfach mit Kochsalzlösung nachgespült.

Einer im Prinzip gleichartigen Technik, wenn auch mit Modifikationen in Einzelheiten, bedienen sich *Gérone, Brauß, Kausch, Schwarz, Marschalko*¹⁾, *Paulo, Stapler, Friedländer, Assmy, Hoffmann und Jaffé, Galewsky*¹⁾, *Braun*¹⁾, *Bayly, Mondschein, Sugett-Legrand, Sugett, Milian*²⁾, *Grünbaum, Uhle und Mackinney, Attix, Welfeld, Hamilton, Cary, Dakin*.

Bei dem geschilderten System der Infusion fließt die Salvarsanlösung durch ihre eigene Schwere in die Vene ein und die Einstömungsgeschwindigkeit läßt sich lediglich durch Heben oder Senken des Infusionsgefäßes regulieren. Um diesem vermeintlichen Übelstand abzuhelpen und u n t e r k o n s t a n t e m D r u c k die Infusionsflüssigkeit in die Vene einlaufen lassen zu können, sind verschiedene Modelle von Infusionsapparaten derart konstruiert worden, daß nach dem Prinzip der Spritzflasche an dem Infusionsgefäß ein Gummiballon als Gebläse angebracht wird, durch das die Flüssigkeit unter gleichmäßigem Druck gleichsam in die Vene gepumpt wird.

So besteht der von *Iversen*³⁾*) verwandte *Bobroffs*che Infusionsapparat aus einer breithalsigen, graduierten Glasflasche mit zweifach perforiertem Gummistopfen und Verschuß. Im Stopfen stecken zwei Glasröhren, von denen eine kurz ist und dicht unterhalb des Gummistopfens endet, die zweite lang ist und bis zum Boden der Flasche reicht. Die kurze, dicht unterhalb des Stopfens endende Glasröhre ist durch einen Gummischlauch mit eingefügter Glaskugel mit einem Doppelballon als Gebläse verbunden, die lange bis zum Boden der Flasche reichende Glasröhre ist durch einen Gummischlauch mit der Injektionskanüle verbunden. Bei der Infusion wird so verfahren, daß die Flasche mit 200 cm³ steriler physiologischer, auf 39° erwärmter Kochsalzlösung gefüllt, der Stopfen aufgesetzt und durch Druck auf den Ballon etwaige Luftbläschen aus dem System entfernt werden. Dann wird der Gummischlauch nahe der Nadel mit einer Klemme verschlossen. Hierauf wird die Flasche ein wenig geöffnet, die zubereitete Salvarsanlösung aus dem zur Lösung benutzten Zylinder in die Flasche gegossen, der Stopfen und Verschuß fest aufgesetzt und vorsichtig umgeschüttelt. Hierauf wird die Kanüle in die Vene eingestochen und, sobald das Blut

hervorströmt, das freie Schlauchende mit der Kanüle vereinigt. Durch Druck auf das Gebläse wird dann die Salvarsanlösung in die Vene eingespritzt.

Vollkommen analog ist der von *Moritz* verwandte Infusionsapparat konstruiert. Nur ist bei dem *Moritzschen* Apparat zwischen das Rohr und das Gebläse noch ein kurzes Stück eines weiteren Glasrohres oder eine Metallkapsel eingeschaltet, die zur Aufnahme von etwas Watte dient, durch welche der Luftstrom filtrieren soll.

Da diese Infusionsapparate keinen Wechsel der Injektionsflüssigkeit, insbesondere keine vorhergehende oder der Salvarsaninfusion nachfolgende Kochsalzspülung gestatten, hat *Bogrow*, um diesem Nachteil abzuhelpfen, den von *Iversen* verwandten *Bogroffschen* Apparat derart modifiziert, daß durch einen Glastrichter, der durch einen Hahn geschlossen werden kann, in die Flasche sowohl Kochsalz- wie Salvarsanlösung zugegossen werden kann.

Zu den nach dem gleichen Prinzip konstruierten, mit einem Gebläse arbeitenden, zum Teil jedoch noch komplizierteren Infusionsapparaten gehört ferner der von *Schober* beschriebene Infusionsapparat von *Ravaut* sowie die Apparate von *Thinius*, *Gradwohl* und *Grist*, *Bernardt* u. a.

Bei der Verwendung der anfangs erwähnten einfachsten Infusionsapparate war es von verschiedenen Autoren als Nachteil empfunden worden, daß diese Apparate nicht erlauben, in beliebigem Wechsel Salvarsan oder Kochsalzlösung zu infundieren, und daß auch eine der Salvarsaninfusion vorangehende oder ihr folgende Infusion von Kochsalzlösung wegen der dabei notwendigen Manipulationen mit gewissen Unbequemlichkeiten und Unannehmlichkeiten (z. B. leichtem Verschieben der Kanüle) verbunden ist. Die Möglichkeit schnellen und bequemen Wechsels der Infusionsflüssigkeit ist nun bei einer dritten Gruppe von Infusionsapparaten vorhanden, die im Prinzip so konstruiert sind, daß zwei Glasgefäße, von denen das eine der Aufnahme der Kochsalzlösung, das andere der Aufnahme der Salvarsanlösung dient, nebeneinandergeschaltet sind, und die jedes einzeln durch ein besonderes System von Schläuchen und Hähnen beliebig mit der Venenkanüle verbunden oder von ihr getrennt werden können, so daß mit Leichtigkeit die abwechselnde Infusion von Kochsalzlösung und Salvarsanlösung möglich ist. Das erste derartige Modell ist von *Assmy* angegeben worden. In dem Querstück eines Stativs stecken zwei je 300 cm³ fassende Glasbüretten, von denen dünne Schläuche zu den beiden Zuflussschenkeln eines Zweiwegehahnes führen. Der Hahn ist so konstruiert, daß bei einer bestimmten extremen Stellung der Inhalt der einen Bürette, bei einer zweiten extremen Stellung der Inhalt der zweiten Bürette ausfließt, bei einer mittleren Stellung beide Büretten abgesperrt sind. Der Auslaufkonus des Hahnes wird durch einen Schlauch mit der Injektionskanüle verbunden. Bei der Infusion wird der eine Trichter mit der Salvarsanlösung, der andere mit der Kochsalzlösung gefüllt. Je nach der Stellung des Hahnes kann man nun Kochsalz- oder Salvarsanlösung in die Vene einfließen lassen. Nach demselben Prinzip ist der Apparat von *Hauptmann* konstruiert. Zwei Zylinder, einer für die Kochsalzlösung, der zweite für die Salvarsanlösung, sind direkt auf einem doppelt durchbohrten Hahn befestigt und können durch verschiedene Stellungen des Hahnes entweder einzeln mit der unteren Ausflußöffnung verbunden oder beide abgestellt werden. Am Ausflußzapfen wird ein Schlauch befestigt, der zur Injektionskanüle führt. Der größere Zylinder dient gleichzeitig auch zur Herstellung der Salvarsanlösung. Ein eigener Mischzylinder oder ein besonderes Gefäß für die Lösung des Salvarsans ist daher überflüssig.

Auf ähnlichen Prinzipien, d. h. auf der Anwendung zweier getrennter Gefäße zur Aufnahme der Kochsalz- und Salvarsanlösung beruhen mit mannigfachen Modifikationen im einzelnen die Apparate von *Polacco*, *Tschernogubow*, *Benario*, *Mucha*, *Levy-Bing*, *Leredde*, *Balzer*, *Ballinger*, *Lennhoff* u. a., Apparate, die zum Teil auch mit einem Gebläse arbeiten, um unter gleichmäßigem Druck infundieren zu können.

Während die bisher angeführten Methoden der Salvarsanapplikation auf dem Prinzip der Infusion basieren, bedient sich *Schreiber*^{6) 7)}, *Schreiber* und *Hoppe*^{1) 2)} des Prinzipes der Injektion mittels eines besonders konstruierten Spritzensystems. An eine Kristallglas-Karatspritze von 20 cm³ Inhalt wird eine besonders konstruierte Kanüle angesetzt, die an ihrem freien Ende die Injektionsnadel trägt und die außerdem einen Seitenansatz mit einem Dreiweghahn besitzt. An dem Seitenansatz ist ein Gummischlauch befestigt, der mittels eines Glasrohres bis auf den Boden eines graduierten Glasgefäßes von 250 cm³ Inhalt führt, in dem sich die Salvarsanlösung befindet. Je nach der Stellung des Hahnes kann nun entweder das die Salvarsanlösung enthaltende Glasgefäß oder die Injektionsnadel mit der Spritze verbunden werden, so daß es möglich ist, entweder die Salvarsanlösung aus dem Glasgefäß durch Zurückziehen des Spritzenstempels in die Spritze aufzuziehen oder nach Umstellung des Hahnes die Salvarsanlösung aus der Spritze in die Vene zu injizieren. Vor Injektion der Salvarsanlösung wird die Spritze mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und diese injiziert, um die richtige Lagerung der Kanüle in der Vene feststellen zu können. Ebenso kann man nach Beendigung der Salvarsaninjektion Kochsalzlösung in das Glasgefäß zugießen und mit dieser nachspritzen.

Gegen das *Schreibersche* Verfahren sind verschiedene Bedenken geltend gemacht worden (vgl. z. B. *Assmy*, der einige Änderungen des Verfahrens vorgeschlagen, später aber die Methode völlig aufgegeben hat, sowie *Lenzmann*⁶⁾). Der *Schreiberschen* Methode bedienen sich unter anderen *Stühmer*⁴⁾, *Wechselmann*, *Schönberger* sowie *Hüfler*²⁾.

Wesentlich einfacher als das *Schreibersche* Verfahren ist die von *Eitner* angegebene Injektionsmethode. *Eitner* benutzt zur Injektion der verdünnten Altsalvarsanlösung eine große Druckspritze von 250 cm³ Inhalt. Nach dem Einstich und der Lösung der Stauung wird die mit der Salvarsanlösung gefüllte Spritze durch einen 30 cm langen Gummischlauch mit der Kanüle verbunden und die Flüssigkeit langsam injiziert.

Endlich sei noch auf die sich des Prinzipes der Injektion bedienenden Apparate von *Sonnenberg* sowie von *Blacher* kurz hingewiesen.

Von gleicher Wichtigkeit wie der Infusionsapparat ist die Injektionskanüle, und schon von Beginn der intravenösen Salvarsantherapie an erkannte man die wesentliche Bedeutung, die der Injektionskanüle für das Gelingen des Einstiches und die komplikationslose Durchführung der Salvarsaninfusion zukommt. Infolgedessen begnügte man sich nicht mit der Verwendung der gewöhnlichen Venenpunktionsnadeln, sondern nahm zum Teil im Zusammenhang mit der Konstruktion der verschieden-

artigen Infusionsapparate die mannigfachsten Änderungen an dem Modell der einfachen Venenpunktionskanüle bis zur Konstruktion ganz komplizierter Kanülen vor.

Die Verwendung einer gewöhnlichen Venenpunktionsnadel empfiehlt *Weintraud*. Eine Modifikation der *Weintraudschen* Kanüle hat *Levy* konstruiert, bei dessen Kanüle der Konus bedeutend verlängert sowie an den Seiten leicht eingebuchtet und gerieft ist. Die Nadel selbst ist exzentrisch in die untere Seite des Konus eingesetzt und hat eine kurz abgeschliffene Spitze, deren Öffnung nach unten sieht. Statt der gewöhnlichen Punktionsnadel empfiehlt *Eitner* eine mittelstarke *Pravaz*-Kanüle.

Die gewöhnlichen Venenpunktionsnadeln haben den Nachteil, daß ihre Handhabung eine gewisse Geschicklichkeit verlangt. Wesentlich einfacher gestaltet sich dagegen die Anwendung und Handhabung derjenigen Kanülen, die mit einer Platte oder einem Griff versehen sind, der die bequeme Führung der Kanüle erlaubt. Das gebräuchlichste derartige Modell, das zumeist auch für die Blutentnahme bei der *Wassermannschen* Reaktion verwendet wird, ist die bekannte *Straußsche*³⁾ Nadel mit quergestellter Griffplatte und schräg geschliffener Spitze. Analog konstruiert ist die *Assmysche* Kanüle, die außer der Griffplatte noch eine Lagerplatte zum Auflegen der Kanüle auf die Haut besitzt. Ferner hat *Jessner*²⁾ die *Straußsche* Nadel dahin modifiziert, daß die Kanüle nicht rund, sondern flach ist und einen ovalen Durchschnitt hat. Sie liegt dadurch beim Einstich der Haut flach an und kann sich nach dem Einstich in der Vene weniger leicht verschieben. Ferner hat *Hausmann* ein besonderes Venenpunktionsinstrument konstruiert, das aus drei gesonderten Teilen besteht, nämlich der eigentlichen auswechselbaren Nadel, zweitens einem durchbohrten Nadelhalter als Mittelstück und drittens einem dazu passenden konischen Ansatzstück zur Verbindung mit dem Schlauch. Schließlich hat *Boehme* einen aus Glas gefertigten Handgriff für die Infusionsnadel mit einer besonderen Konstruktion angegeben.

Um beim Einstich die Kanüle möglichst parallel zur Verlaufsrichtung der Vene in diese einführen zu können, erfuhr auch die Form der Kanüle verschiedene Änderungen, indem man ihre gerade Gestalt aufgab. So ist die *Dreuwische* Kanüle zweimal derart abgebogen, daß die Spitze der Kanüle in beinahe paralleler Richtung mit dem Venenverlauf in die Vene eingeführt werden kann. Die *Schreibersche* Kanüle⁷⁾ ist bajonettförmig abgebogen und trägt zur besseren Fixation an der ersten Abknickung eine entsprechend gebogene Platte. *Stühmer*⁵⁾ hat diese Kanüle derart modifiziert, daß die scharfe Zickzacklinie durch eine gleichmäßige Krümmung ersetzt wird. Außerdem hat er ein flaches Schälchen zum Auffangen des hervorströmenden Blutes angebracht („Tropfenfängerkanüle“). Die *Mayersche* Nadel²⁾ ist in leichter Kurve über die Schlißseite gebogen. Desgleichen ist die Nadel von *Saphier* leicht gebogen.

Um je nach der Dicke der Vene verschieden starke Nadeln benutzen zu können, sind Kanülenkonstruk-

tionen mit auswechselbaren Nadeln von *Hausmann* sowie von *Bergl* angegeben worden.

Um zur Kontrolle der richtigen Lagerung der Nadel im Venenlumen bequem jederzeit entweder Blut aus der Kanüle austreten bzw. die Infusionsflüssigkeit einströmen lassen zu können und um bequem entweder Kochsalzlösung oder Salvarsanlösung abwechselnd infundieren zu können, sind eine Anzahl von Kanülenkonstruktionen in ihrem Ansatzstück mit doppelten Zuflußschenkeln und Wegehähnen versehen worden, die je nach der Stellung des Hahnes die gewünschte Lösung durch- oder Blut austreten lassen (Kanülenkonstruktionen von *Schreiber*²), *Assmy*, *Sellei*, *Arzt* und *Sehramek*, *Moritz*, *Gans*, *Füresz-Szantho*, *Lennhoff* u. a.).

Eine Unannehmlichkeit, die sich bei Verwendung der meisten Kanülen, namentlich bei geringer Übung oder manueller Ungeschicklichkeit, öfters störend bemerkbar machte, war der Umstand, daß die Spitze der Kanüle bei dem Einstich in die Vene oder im Verlauf der Infusion sich in der hinteren Venenwand einspießte oder sogar die Venenwand durchstieß, wodurch es entweder zu einer Stockung im Einfließen der Salvarsanlösung oder zur Entstehung paravenöser Infiltrate mit ihren unangenehmen Folgeerscheinungen kam. Manche Autoren suchten diesem Übelstand durch die Verwendung kurz abgeschliffener oder abgestumpfter Kanülen zu entgehen (z. B. *Mayer*³). Außerdem wurden aber eine ganze Anzahl besonderer Kanülenmodelle konstruiert, die ein Anspießen oder eine nachträgliche Durchstoßung der Venenwand verhindern sollen. Bei diesen Konstruktionen lassen sich im Prinzip zwei Gruppen unterscheiden, nämlich einmal die Trokart-Kanülen und zweitens die Doppelkanülen. Das Prinzip der Trokart-Kanülen besteht darin, daß ein spitzer Trokart von einer dicht anliegenden, kürzeren, stumpfen Kanüle umgeben ist. Nach dem Einstich in die Vene wird der Trokart zurückgezogen, während die stumpfe Kanüle im Venenlumen liegen bleibt. Derartige Trokartkanülen sind z. B. von *Strauß*, *Meirowsky*, *Ortmann*, *Sußmann*, *Lotsch*, *Robert* angegeben worden. Die Doppelkanülen sind dagegen umgekehrt so konstruiert, daß eine stumpfe längere Kanüle von einer dicht anliegenden spitzen, kürzeren Kanüle umgeben ist. Man sticht zunächst die äußere, spitze Kanüle in die Vene ein und schiebt dann die innere, stumpfe Kanüle in das Venenlumen vor, wodurch die Spitze der äußeren Kanüle abgedeckt und gesichert wird, die nunmehr die Venenwand nicht mehr verletzen kann. Derartige Doppelkanülen sind angegeben worden z. B. von *Löb*²), *Kausch*, *Benario*, *Kutznitzky*, *Jaerisch*, *Stevens*, *Radin*. (Über Vorteile und Nachteile dieser Konstruktionen vgl. unter anderem *Mayer*³), *v. Tobold*, *Lenzmann*⁶).

Eine von den bisher erwähnten Kanülen im Prinzip abweichende Kanüle hat *Boehme* konstruiert, die den Einstich in die Vene ohne Blutausfluß ermöglicht. Das Instrument besteht aus einem Handgriff mit Griffplatte und Ansatz für die Kanüle, einem kreisförmig durchbohrten Zapfen, der drehbar in den hinteren Konus des Handgriffes paßt und mit

dem man durch Drehen um seine Achse den Durchfluß nach Belieben öffnen und schließen kann, und einer Schlaucholive zur Verbindung mit dem Schlauch des Infusionsapparates.

Zur Erleichterung des Einstiches und der Injektion sowie zur Kontrolle der richtigen Lagerung der Kanüle im Venenlumen und des einwandfreien Verlaufes der Infusion (Beobachtung des Einströmens der Kochsalz- bzw. Salvarsanlösung, von Luftblasen und Fremdkörpern) sind nun noch außer den zahlreichen bereits erwähnten Kanülenkonstruktionen verschiedene Vorrichtungen und Apparate empfohlen worden, die zwischen die Injektionskanüle und den Schlauch des Infusionsapparates eingeschaltet werden. Als einfachste Methode hat sich in dieser Beziehung die Einschaltung von Glasröhren in den Schlauch bewährt, wie sie schon bald nach der Einführung der intravenösen Infusion von den verschiedensten Autoren empfohlen wurde. (*Iversen, Weintraud, Hauptmann, Assmy, v. Stokar* u. a.) Von komplizierteren Konstruktionen sei der automatisch funktionierende *Wechselmannsche Kugelventilapparat*⁷⁾ erwähnt, der eine luftleere Injektion ermöglichen soll. Zu dem gleichen Zweck hat *Ploeger* hinter der Kanüle ein Z-förmig gebogenes, an den Ecken zu Kugeln ausgeblasenes Glasröhrchen eingeschaltet. In den Kuppen der oberen Glaskugel werden eventuell im Schlauch vorhandene Luftblasen zurückgehalten. Zur Erleichterung der intravenösen Injektion und Infusion bei Kindern ist schließlich ein besonders konstruierter Apparat von *Blacher* angegeben worden.

Technik und Apparatur der Injektion des Neosalvarsans, Silbersalvarsans, Neosilbersalvarsans usw.

Mit dem Übergang von der Infusion des Altsalvarsans und Neosalvarsans zur Injektion des Neosalvarsans in konzentrierter Lösung und mit dem weiteren Ausbau der Injektionsmethode bei der Anwendung der dem Neosalvarsan folgenden Salvarsanpräparate (Salvarsannatrium, Silbersalvarsan, Sulfoxylatsalvarsan) änderte sich die Technik der Salvarsanbehandlung in prinzipieller Weise. Die ganze komplizierte Apparatur der Infusion wurde überflüssig und ersetzt durch die einfache, schnell und bequem vorzunehmende Injektion mittels Spritze und dünner Nadel.

Technisch wird bei der Injektion so verfahren, daß das in einem besonderen Gefäß gelöste Salvarsan aus dem Lösungsgefäß direkt in die Spritze aufgezogen wird. Hierauf wird die Spritze mit der Injektionsnadel armiert, die in der Spritze und der Nadel vorhandene Luft durch vorsichtiges Verschieben des Spritzenstempels, wobei man die Spritze mit der Nadel nach oben hält, entfernt, bis ein Tropfen der Salvarsanlösung an der Mündung der Nadel erscheint, und hierauf die Nadel mit einem sterilen Gazetupfer abgewischt und dadurch von der daran befindlichen Salvarsanlösung befreit. Sodann kann die Injektion vorgenommen werden. Die Injektion des Salvarsans

soll gleichmäßig und nicht zu rasch erfolgen. Insbesondere bei dem Silber-salvarsan empfiehlt sich langsame Injektion. Zur Erleichterung der Injektion bei weniger Geübten empfiehlt *Dreyfus*¹⁾ zwischen Kanüle und Spritze einen Gummischlauch einzuschalten, während *Damany*, *Guttmann*²⁾ sowie *v. Nott-hafft*²⁾ die Einschaltung eines Gummischlauches in jedem Fall empfehlen, da dadurch Bewegungen der Nadel während der Injektion, die zu einem Anspießen oder Durchstoßen der Vene führen können, mit größter Sicherheit vermieden werden. Selbstverständlich kann man, was sich für weniger Geübte empfiehlt, auch die Kanüle für sich allein in die Vene einführen und, sobald Blut hervorströmt, die mit der Salvarsanlösung gefüllte Spritze mit der Kanüle verbinden. In diesem Fall empfiehlt sich die Verwendung einer der mit Griffplatte versehenen Kanülen (*Straußsche* oder *Assmysche* Kanüle). (Hinsichtlich aller Einzelheiten vgl. die Abschnitte „Wahl der Injektions-stelle“, „Stauung“, „Einstich“. Über die Einzelheiten der Technik der intravenösen Injektion vgl. unter anderem *Stern*¹⁾, *Katzenstein*²⁾, *Seyffahrt*¹⁾, *Galewsky*²⁾, *Stühmer*, *Pirig*, *Pinkus*⁵⁾, *Stern*²⁾³⁾, *Dub*, *Schumacher*³⁾, *Charnass*, *Model*, *Schäffer*²⁾).

Als Spritzen für die Injektion verwenden die meisten Autoren die gewöhnlichen *Rekordspritzen*, andere die *Luersche* oder *Liebergische* Glasspritze, an denen sich leicht am Ansatzkonus sowohl die dünnen, zumeist verwandten Injektionsnadeln oder, wenn man der Injektion eine Blut-entnahme zur *Wassermannschen* Reaktion vorausgehen lassen will, auch die gebräuchlichen Venenpunktionskanülen (*Straußsche* oder *Assmysche* Kanüle) direkt oder mittels des *Assmy*-Ansatzes befestigen lassen. Statt der gewöhnlichen Rekordspritze empfiehlt *Cohn*¹⁾²⁾ eine Modifikation, die „*Astraspitze*“, Modell „Rote Marke“, die infolge einer Erweiterung am Ende des Spritzenzylinders, die dem Kolben des Spritzenstempels auch bei Ausdehnung infolge Erhitzens genügenden Spielraum läßt, sowohl in ihren einzelnen Teilen, als auch in gebrauchsfähigem Zustand ohne Gefahr des Zerspringens ausgekocht werden kann. Eine weitere Verbesserung stellt die *Montigelsche* Rekordspritze „*Exacta*“ dar, die sich leicht auseinandernehmen und sterilisieren läßt. Der Zylinder ist nicht mehr angelötet, das Nadelansatzstück läßt sich beliebig auswechseln und eine *Hackenbruch*-oder periphere Stellung der Nadel durch entsprechende Ansatzstücke leicht herstellen.

Als Injektionsnadeln sind die verschiedensten Nadelarten im Gebrauch, der eine Autor bevorzugt die eine Art, andere Autoren andere Arten. Die gebräuchlichsten Nadeln sind Platiniridiumnadeln, Nickelnadeln, Stahlnadeln, Platinnadeln.

So einfach nun auch die geschilderte Technik der Injektion bei Verwendung der Rekordspritze oder Glasspritze, wie sie von den meisten Autoren verwandt werden, auch ist, so erschien sie doch aus verschiedenen Gründen manchen Autoren nicht genügend sicher, so daß die Rekordspritze eine Reihe von Änderungen erfuhr. Allerdings haben sich die meisten dieser Modifikationen keinen Eingang in die Praxis der Salvarsanbehandlung verschaffen

können und die große Mehrzahl der Autoren ist wohl wieder zur Verwendung der gewöhnlichen Rekord- oder Glasspritzen zurückgekehrt.

Die von den verschiedenen Autoren am Modell der Rekordspritze angebrachten Änderungen verfolgen ganz verschiedenartige Zwecke. Einmal versuchte man den Einstich dadurch zu erleichtern, daß man die Öffnung der Spritze und den Ansatzkonus für die Nadel exzentrisch legte, so daß es dadurch möglich ist, die Spritze beim Einstich flach in der Richtung der Vene zu halten und die Vene in flachem Winkel anzustechen, wodurch ein Durchstoßen der hinteren Venenwand leichter vermieden werden kann. Derartige Spritzenmodelle mit exzentrischer Ausflußöffnung sind angegeben worden von *Duhot*³⁾ sowie von *Löb*³⁾. *Offenbacher* hat das Modell noch dadurch verbessert, daß er an der Spritze eine Fußplatte anbringen ließ, um dadurch eine möglichst ruhige Lage der Spritze während der Injektion zu erreichen.

Um eine möglichst gleichmäßige Injektion zu erzielen und um die bei manchen Spritzen gelegentlich vorkommende ruckweise Verschiebung des Spritzenstempels zu verhindern, hat *Fontana* eine Spritze angegeben, bei der die Fortbewegung des Kolbens durch Zahnrad und Zahnstange erfolgt.

Um leicht und sicher die Luft aus der Spritze nach dem Aufziehen der Salvarsanlösung entfernen zu können, hat *Leuwer* die Rekordspritze derart modifiziert, daß der Spritzenstempel nicht flach endet, sondern einen kleinen kegelförmigen Aufsatz trägt. Dementsprechend ist das Metallendstück der Spritze kegelförmig ausgehöhlt. Da bei aufrechter Haltung der Spritze die Kegelspitze, die ja dem Kanülenansatz entspricht, der höchste Punkt des Spritzeninnenraumes ist, so muß eine in der Spritze vorhandene Luftblase dahin aufsteigen und kann leicht aus der Spritze ausgetrieben werden.

Weitere Spritzenkonstruktionen bezwecken, die Injektion von Fremdkörpern (Glassplitter der Ampulle, ungelöste Salvarsanpartikelchen) mit der Salvarsanlösung zu verhindern. Im allgemeinen dürfte diese Möglichkeit ja durch die Lösung des Salvarsans in einem besonderen Gefäß ausgeschaltet sein, da sich Fremdkörperchen am Boden des Gefäßes sammeln und dann bei einiger Vorsicht nicht mit in die Spritze aufgezogen werden. Auch rät z. B. *Stühmer*⁴⁾, um dem Aufziehen von Fremdkörpern in die Spritze mit Sicherheit zu entgehen, die fertige Lösung nochmals umzugießen und andere Autoren empfehlen, die Salvarsanlösung durch einen Drain filtriert in die Spritze aufzuziehen (z. B. *Wechselmann*⁶⁾, *Abimélech*). Um auf jeden Fall die Einführung von Fremdkörpern in die Vene zu verhindern, hat *Duhot*³⁾ eine besondere Spritze konstruiert, bei der das Ansatzstück von einem dünnen Kanal durchbohrt ist, der inwendig an der Seite mündet, außen jedoch in einer Öffnung austritt, die diametral der inneren Öffnung entgegengesetzt liegt und die man durch einen Hahn verschließen kann. Die Austrittsöffnung liegt also exzentrisch. Da sich nun bei horizontaler Lage der Spritze die innere Mündung des Austritts-

kanals an der höchsten Stelle befindet, sinken schwerere Partikelchen an die untere Wand des Spritzenzylinders und werden nicht injiziert. Ebenfalls zur Verhütung der Injektion von Fremdkörpern schaltet *Le Damany* zwischen Kanüle und Spritze einen „Filtertubus“ (Gummirohr mit Watteinlage) ein. Endlich hat *Drexler* zum gleichen Zweck eine besondere Apparatur „Tuto“ angegeben. Sie besteht aus einem konischen Glasgefäß und einem Obturator, der mit einer Kanüle fest verbunden ist. Der Obturator teilt den Raum des Glasgefäßes in zwei streng voneinander geschiedene Teile, in einen nur einige Kubikmillimeter fassenden, das Sediment enthaltenden und in den die ganze partikelfreie Lösung enthaltenden Raum.

Um wegen der Schwierigkeit, die die intravenöse Injektion gelegentlich bei Personen mit dünnen, tiefliegenden oder leicht verschieblichen Venen bietet, bei der Injektion bequem und ohne die Spritze wechseln zu müssen, abwechselnd Kochsalz und Salvarsan injizieren zu können, hat *Vasiliev* zwei Rekordspritzen von 5 oder 2 cm³ Inhalt in ihren oberen Teil mittels einer Doppelklemme vereinigt und die unteren Enden der Spritze an den Mündungen durch einen hohlen, abnehmbaren Metallbogen verbunden, in dessen Mitte sich ein Einsatz zur Befestigung der Nadel befindet. Der Metallbogen ist mit zwei Hähnen versehen, die es ermöglichen, den Inhalt jeder Spritze gesondert durch die Nadel zu entleeren. Bei der Injektion wird die eine Spritze mit Kochsalzlösung, die zweite Spritze mit der Salvarsanlösung gefüllt. Nach dem Einstich in die Vene wird bei geöffnetem Hahn der Kochsalzspritze zuerst Kochsalzlösung injiziert, dann der Hahn der Kochsalzspritze geschlossen und nach Öffnung des Hahnes der zweiten Spritze die Salvarsanlösung injiziert. Zum Schluß kann natürlich nach Umstellung der Hähne wieder Kochsalzlösung nachgespritzt werden. Nach dem gleichen Prinzip konstruiert ist die Doppelspritze von *Engleson*, bei der jedoch die kleinere Spritze zur Entnahme von Blut für die *Wassermannsche* Reaktion dienen soll.

Außer diesen Konstruktionen haben auch *Balenger* und *Elder* eine besondere, der Salvarsaninjektion dienende Spritze angegeben.

Verschiedene weitere Konstruktionen dienen dazu, die Kanüle mit der Spritze in zweckmäßiger Weise zu verbinden und eine möglichst sichere Injektion zu gewährleisten. So empfiehlt *Chajes* zum Einstich die Verwendung der *Assmyschen* Kanüle. Um diese Kanüle ohne Schlauchverbindung zur Spritze benutzen zu können, und um andererseits ihre Verschiebung in die Tiefe der Vene bei Benutzung eines festen Verbindungsstückes zu verhindern, benutzt *Chajes* die Rekordspritze mit gebogenem Ansatz (nach *Hackenbruch*), an die er ein horizontal liegendes Zwischenstück, das durch einen Bajonettverschluß mit der Spritze fest verbunden wird, anschließt. Auf diese Weise wird die *Assmy-Kanüle* nach Einstoßen in die Vene durch das Ansetzen der mit dem Zwischenstück armierten Spritze kaum bewegt, jedenfalls aber nicht aus der horizontalen Lage gebracht. Ein kompliziertes Schaltstück mit zwei Zufuhrschlauchansätzen, einem Ansatz für den Konus der Rekordspritze, einem Ansatz für den Abflußkonus mit zwei Kegelventilen hat *Lennhoff* angegeben. Das Instrumentarium

ermöglicht sowohl die Infusion der Salvarsan- und Kochsalzlösung als auch die Injektion mittels Spritze. Endlich haben *Arzt* und *Schrämek* ihr ursprünglich für die Infusion angegebenes Instrumentarium derart modifiziert, daß es auch für die Injektion verwendbar ist, wobei aber das Prinzip des Zweivegehahnes beibehalten wurde. Um aber das Instrumentarium für die Injektion in die Vena cubitalis passend zu gestalten, wurden verschieden gekrümmte Mittelstücke zwischen Hahn und Spritze eingeschaltet. Als Spritze dient eine Rekordspritze, die nur einen größeren Durchmesser als die gewöhnliche Rekordspritze besitzt.

Eine gewisse Erschwerung der Injektionstechnik brachte die Einführung des Silbersalvarsans wegen seiner undurchsichtigen Farbe mit, da sie nicht erlaubt, beim Ansaugen von Blut nach dem Einstich, um sich von der richtigen Lage der Nadel im Venenlumen zu überzeugen, die einströmende Blutsäule zu erkennen. Gerade dabei könnten ja die Doppelspritzen nach dem System von *Vasiliu* oder *Engleson* gute Dienste leisten, wenn nicht ihre Handhabung doch recht umständlich wäre. Man ging daher dazu über, zwischen Spritze und Nadel gläserne Schaltstücke anzubringen, in denen sich die einströmende Blutflüssigkeit leicht von der in der dünnen Schicht nur gelblichbräunlichen Silbersalvarsanlösung differenzieren ließ. So ließ z. B. *Hoffmann*²⁾ ein gläsernes Schaltstück zwischen Spritze und Kanüle anbringen. Ferner haben besondere Spritzen mit vorgeschalteten Glaszwischenstücken *Braun*²⁾ sowie *Heitz* angegeben. Andere Autoren begnügen sich mit der Einschaltung einfacher Glasröhrchen zwischen Spritze und Nadel, wie man das von der Altsalvarsaninfusion her gewöhnt war, wie *Braun*, *Dub*, *Kerl*²⁾, *Pranter*.

Literaturverzeichnis.

- Abimelech*, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 10, S. 267.
*Alexandrescu-Dersca*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 32.
 —²⁾ Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 29, S. 1601.
Almkvist, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 1, S. 22.
 — Derm. Wochenschr. 1913, Bd. 56, Nr. 2.
Arzt und *Kerl*, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48, S. 1663.
Arzt und *Schrämek*, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 43, S. 1499.
 — Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 30, S. 1246.
Assmy, Med. Klinik 1910, Nr. 48, S. 1898.
 — Med. Klinik, 1911, Nr. 75, S. 571.
Attix, The urol. and cutan. Rev. Febr. 1913.
Balenger und *Elder*, Med. Rekord. 1913, September.
Ballenger, New York med. Journ. April 1911.
Baller, Therapeut. Halbmonatsh. 1920, H. 23, S. 668.
Balzer, Bull. de la soc. franc. de dermat., Mai 1911.
Bauer, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 673.
Bayet, Journ. méd. de Brux. 1913, Nr. 25.
Bayly, Lancet, Januar 1911.
Benario, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 8, S. 397.
Bendix und *Bergmann*, Mon.-Schr. f. Kinderheilkunde, Bd. 11, Nr. 8.

- Bergl*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 49, S. 2410.
Bernart, Journ. american. med. assoc., Bd. 56, Nr. 16.
Bettmann S., in *Schwalbes Therapeut. Technik f. d. ärztl. Praxis*, V. Aufl., Leipzig 1921.
Bingel, Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 64, S. 1.
Blacher, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 42, S. 2183.
Blaschko, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
Bleckmann, Bull. de la soc. de péd. de Paris 1914, H. 1, S. 50.
Boehme, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 16, S. 763.
Bogrow, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 845.
Bouveyron, Derm. Wochenschr. 1912, Nr. 36, S. 1200.
Brandweiner, Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr. 1, S. 10.
Braun, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 26, S. 716.
*Braun*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 49, S. 2291.
—²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 14/15, S. 399.
Brauß, Med. Klinik 1911, Nr. 5, S. 180.
Bresler J., Die Syphilisbehandlung mit dem *Ehrlich-Hataschen* Mittel, Halle.
Brückler, Derm. Zeitschr. 1912.
Cary, The journ. of the americ. med. assoc. 1913, Juni.
Chajes, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 5, S. 231.
Charnaß, Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 52, S. 1251.
*Cohn*¹⁾, Derm. Zentralbl., Bd. 26, 1913, S. 322.
— Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 18, S. 567.
Dakin, The journ. of the americ. med. assoc. 1912, Januar.
Damany, Derm. Wochenschr. 1915, Nr. 17, S. 878.
Damany Le, Presse méd. 1914, Nr. 57.
Dreuw, Med. Klinik 1910, Nr. 24, S. 956.
Drexler, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 1036.
*Dreyfus*¹⁾ Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 6, S. 178.
—²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 630.
—³⁾, Münchner med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 95.
—⁴⁾, Münchner med. Wochenschr. 1919, S. 864.
—⁵⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, S. 1293 und Nr. 48, S. 1326.
—⁶⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 42, S. 2333.
Dröll, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 33, S. 1527.
Dub, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 30, S. 831.
*Duhot*¹⁾, Rev. belge d'urolog. etc. 1912, Oktoberheft.
—²⁾, Rev. belge d'urol. etc. 1913, Februar- und Märzheft.
—³⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 1088.
—⁴⁾, ebenda.
*Dünzelmann*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 6, S. 336.
—²⁾, Zeitschr. f. Kind., Bd. 5, H. 6, 1913.
Ehrlich, Kraus, v. Wassermann, Zwei Jahre Salvarsantherapie, Leipzig 1912.
Eitner, Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 31, S. 1970.
*Emery*¹⁾, Bull. de la Soc. franc. de Dermat., Jan. 1913.
—²⁾, Ebenda, Juni 1912, S. 302.
Engelmann, Zentralbl. f. Gyn. 1912, Nr. 3.
Engleson, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 6, S. 154.
Evans, Brit. med. journ. 1911, Juli.
*Fabry*¹⁾ Med. Klinik 1912, Nr. 34, S. 1385.

- Fabry*²⁾, Med. Klinik 1919, Nr. 47, S. 1200.
- Fabry und Fischer*, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 18, S. 612.
- Fantl*¹⁾ Derm. Wochenschr. 1919, Nr. 11, S. 161.
- ²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 851.
- Fießler*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, Bd. 17, 1920; Med. techn. Mitteil. S. 6.
- Finger*, Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 42.
- Finkh*, Med. Klinik 1913, Nr. 13, S. 503.
- Freund*, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 65, S. 225 und Bd. 74, S. 311.
- Friedlieb*, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 44, S. 1427.
- Friedländer*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 13, S. 590.
- Frühwald*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 45, S. 2512.
- Fontana*, Derm. Wochenschr. 1913, Nr. 35, S. 1032.
- Fuchs*, Münchner med. Wochenschr. 1916, Nr. 34, S. 1251.
- Füresz-Szantho*, Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 46, S. 2953.
- Gänssbauer*, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 19, S. 584.
- Galewsky*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 38, S. 1743.
- ²⁾, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, Bd. 17, 1920, Nr. 18.
- Galli*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 42, S. 2281.
- Gans*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 772.
- G Jennerich W.*¹⁾, Die Praxis der Salvarsanbehandlung, Berlin 1912.
- ²⁾, ebenda, S. 32.
- ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 45.
- Gérone*, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 49.
- Görl*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 1126.
- Goldbach*¹⁾, Med. Klinik 1912, Nr. 16.
- ²⁾, Med. Klinik 1912, Nr. 15.
- Gonder*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 16, 1912.
- Gradwohl und Grist*, Derm. Wochenschr. 1912, Nr. 43, S. 1331.
- Grünbaum*, Lancet, Januar 1911.
- Grünberg*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1912, M. t. M. Nr. 11, S. 42.
- Gutmann*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 31, S. 1467.
- ²⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16, S. 400.
- Habermann*, Derm. Zeitschr. 1914, S. 324.
- Haccius*, Med. Klinik 1912, Nr. 33, S. 1346.
- Halpern*, Monatsschr. f. prakt. Derm. 1911, Bd. 52, S. 576.
- Hamilton*, The Journ. of the Americ. med. assoc. 1912, Oktober.
- Hauptmann*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 12, S. 628.
- Hausmann*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 48, S. 2519.
- Hecht*, Med. Klinik 1912, Nr. 11.
- Heitz*, Münchner med. Wochenschr. 1920, Nr. 16, S. 458.
- Heubner*, Arch. f. exper. Path. 1914, Bd. 75.
- Heusner*, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 18, S. 547.
- Hoffmann*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 44, S. 1301.
- ²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1920, Nr. 13, S. 373.
- Hoffmann und Jaffé*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 29, S. 1337.
- Hüfler*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 43, S. 2275.
- ²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1802.
- Iversen*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 26, S. 1436.
- ²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 15, S. 777.

- Iversen*³⁾, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 33, S. 1723.
—⁴⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 8, S. 396.
Jaerisch, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 18, S. 864.
Jakimoff und Kohl-Jakimoff, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 49, und 1912, Nr. 3.
*Jessner S.*¹⁾, Die praktische Bedeutung des Salvarsans für die Syphilistherapie, Würzburg 1911.
—²⁾, Medizinische Klinik 1913, Nr. 11, S. 416.
Joltrain, Bull. de la soc. fr. de Derm. Juni 1912, S. 302.
Joseph, Dermatol. Wochenschr. 1913, Bd. 57, H. 44.
Kache, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 30, S. 828.
Kall, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 31.
Kanngießner, Österr. Ärztezg. 1913, Nr. 21.
*Katz*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 42, S. 2337.
—²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 29, S. 1612.
—³⁾, Med. Klinik 1912, Nr. 39, S. 1598.
*Katzenstein*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, S. 1352.
—²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 539.
Kaufmann, Derm. Wochenschr. 1916, Nr. 48, S. 1161.
Kausch, Med. Klinik 1911, Nr. 6, S. 216.
*Kerl*¹⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 50, S. 2077.
—²⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17, S. 446.
Kersten, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 45, S. 1535.
Key, Inaug.-Dissert. Gießen 1919.
*Knauer*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1919, Nr. 23, S. 609.
—²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1824.
Kolle W., Experimentelle Studien zu *Ehrlichs* Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. Deutsche med. Wochenschr. 1918, 44, Nr. 43/44, S. 1177, 1211.
Kopf, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 35, S. 970.
Kutznitzky, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 6, S. 259.
Lefmann, Med. Klinik 1912, Nr. 5, S. 205.
Lennhoff, Med. Klinik 1912, Nr. 51, S. 2083.
*Lenzmann R.*¹⁾, Die Anwendung des Salvarsans. Jena 1911.
—²⁾, ebenda, S. 38.
—³⁾, ebenda, S. 37.
—⁴⁾, Med. Klinik 1914, Nr. 19, S. 809.
—⁵⁾, Die Anwendung des Salvarsans, S. 56.
—⁶⁾, ebenda, S. 40.
—⁷⁾, ebenda, S. 44 ff.
Leredde, Bull. de la soc. franc. de Dermat. April 1911, S. 303 und Juni 1912.
Leredde und Kuenemann, Bull. de la soc. franc. de Dermat. 1912, Nr. 1.
Leuwer, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 24, S. 1134.
Levy, Med. Klinik 1911, Nr. 24, S. 926.
Levy-Bing, Bull. de la soc. franc. de dermat. April 1911.
Levy-Bing-Durveux, Gaz. des hôp. 1912, Nr. 66.
*Löb*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 12, S. 335.
—²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 5, S. 203.
—³⁾, Münchner med. Wochenschr. 1918, Nr. 7, S. 189.
Loeffler, Arch. f. Derm. u. Syph. 1916, Bd. 121, H. 1.

- Lotsch*, Zentralbl. f. Chir. 1913, Nr. 23, S. 908.
- Lube*, Derm. Zeitschr. 1913, H. 1.
- Luithlen*, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 11.
- Luithlen und Mucha*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 23.
- Mc. Gurn*, Boston. med. journ. 1912, Nr. 20.
- Marschalko*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 12, S. 546.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34, S. 1585.
- Martin*, Brit. med. journ. 1916.
- Matzenauer R.*¹⁾, Die Therapie der Syphilis, Handbuch der Geschlechtskrankheiten, Bd. III, 3. Teil, 1916.
- ²⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 11.
- Matzenauer und Hesse*, Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 13, S. 319.
- Mayer*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 37, S. 1687.
- ²⁾, Med. Klinik 1915, Nr. 11, S. 310.
- ³⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 845.
- Meirowsky*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 2, S. 87.
- Meirowsky und Kretzmer*, Die Salvarsantherapie der Syphilis. *Jesioneks* prakt. Ergebn. a. d. Geb. der Haut- u. Geschlechtskrankh., Wiesbaden 1914, S. 444.
- Mengert*, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 1, S. 13.
- Mentberger V.*, Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Arsentherapie der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung des Salvarsans. Jena 1913.
- Milian*¹⁾, Bull. des hop. 1911, S. 260.
- ²⁾, Bull. de la soc. fr. de derm., Juni 1912, S. 302.
- ³⁾, Bull. de la soc. fr. de derm., Juli 1911.
- Mietens*, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 52, S. 1687.
- Mock*, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 52, S. 1447.
- Mocny*, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 25, S. 795.
- Model*, Med. Klinik 1921, Nr. 43, S. 1292.
- Mondschein*, Przegląd. lek. 1912, Nr. 31.
- Montigel*, Münchner med. Wochenschr. 1921, Nr. 18, S. 567.
- Moritz*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 8, S. 393.
- Mucha*, Wiener klin. Wochenschr. 1911.
- Müller*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 51.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 51, S. 1415.
- Nathan und Flehme*, Therap. Halbmonatsh. 1920, H. 21.
- Nathan und Reinecke*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 1.
- Nobl*, Wiener med. Wochenschr. 1917, Nr. 19.
- Nobl und Peller*, Derm. Wochenschr. 1912, Bd. 55, S. 31.
- Noeggerath*, Jahrb. f. Kinderh., Bd. 75, H. 2.
- Nochte*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 20, S. 952.
- Notthafft v.*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 8.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 13, S. 341.
- ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 5, S. 202.
- Obermiller*, Straßburger militärärztl. Gesellsch. 1913.
- Offenbacher*, Therapie der Gegenwart 1919, S. 437.
- Ormsby*, Derm. Wochenschr. 1914, Nr. 3, S. 99.
- Ortmann*, Med. Klinik 1911, Nr. 40.
- Paulo*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 12, S. 548.
- Pinkus F.*¹⁾, Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan, Berlin 1920.

- Pinkus F.*²⁾, Med. Klinik 1912, Nr. 33, S. 1361.
- ³⁾, Die Behandlung der Syphilis usw.
- ⁴⁾, ebenda, S. 36.
- ⁵⁾, ebenda, S. 32.
- Pirig*, Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 49, S. 1167.
- Ploeger*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 20, S. 1071.
- Polacco*, Med. Klinik 1911, Nr. 31, S. 1212.
- Pranter*, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 183.
- Pulvirenti*, Il Pol sez. prat., Bd. 28, S. 1043.
- Queyrat*, Bull. des hop. 1911, Nr. 9, S. 243.
- Radin*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 39, S. 1784.
- Ravaud*¹⁾, Presse méd. 1913, Nr. 87.
- ²⁾, Presse méd. 1913, Nr. 18 und 27.
- ³⁾, Annal. de dermat. 1913, Aprilheft.
- Ravaud und Scheikevitche*, Annal. de dermatol. 1913, Aprilheft.
- Rieß*, Münchner med. Wochenschr. 1918, Nr. 37, S. 1032.
- Rietschel*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 12.
- Robert*, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 12, S. 333.
- Roik*, Med. Klinik, 1915, Nr. 26, S. 728.
- Rüdiger*, Med. Klinik 1914, Nr. 14, S. 591.
- Rumpel*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 2286.
- Saalfeld*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 42, S. 2338.
- Samelson*, Monatsschr. f. Kinderh., Bd. 11.
- Saphier*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 27, S. 1122.
- Schäffer J.*¹⁾, Ther. d. Haut- u. vener. Krankheiten, 5. Aufl., Berlin 1921.
- ²⁾, Med. Klinik 1921, Nr. 17, S. 508.
- Schaerer*, Zentralbl. f. Gyn. Nr. 2, 1916.
- Scherschmidt*, Arch. f. Schiff- und Tropenhyg. 1913, Nr. 16.
- Schlesinger und Schoeps*, Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 4, S. 86.
- Schneider*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 881.
- Schönberger*, Med. Klinik 1913, Nr. 17, S. 664.
- Schober*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 10, S. 443.
- Scholtz und Richter*, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1522.
- Schreiber*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 36, S. 1993.
- ²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 17, S. 905.
- ³⁾, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 34, S. 1850.
- ⁴⁾, l. c. *Schreiber*²⁾.
- ⁵⁾, Zeitschr. f. Chemother., Bd. 1, S. 23.
- ⁶⁾, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39, S. 2025.
- ⁷⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 41, S. 1889.
- Schreiber und Hoppe*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 31, S. 1448.
- ²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
- Schüle*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 10, S. 556.
- Schubert v.*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 52.
- Schuhmacher*¹⁾, Derm. Wochenschr. 1915, Nr. 39, S. 919.
- ²⁾, Derm. Wochenschr. 1915, Bd. 61, Nr. 37.
- ³⁾, Derm. Wochenschr. 1915, Bd. 61, S. 860.
- Schramm*, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 10.
- Schwarz*, Therapeutische Monatshefte 1911, Bd. 25, S. 174.

- Sellei*, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 45, S. 1248.
*Seyffahrt*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 541.
 —²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 49, feldärztl. Beilage, S. 1707.
Sicard und Leblane, Journ. des pract. 1912, Nr. 28.
Sonnenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 888.
*Spiethoff*¹⁾, Med. Klinik 1914, Nr. 3, S. 111.
 —²⁾, Med. Klinik 1914, Nr. 14, S. 584.
Spitzzy, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 19, S. 1063.
Stapler, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 12, S. 548.
Steinberg, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1523.
Stephan, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 47, S. 2232.
*Stern*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 13, S. 691.
 —²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1919, Nr. 48, S. 1377.
 —³⁾, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, Bd. 13, S. 273, 1916.
Stevens, Derm. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 39.
Stokar v., Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 15, S. 801.
*Strauß*¹⁾, Derm. Wochenschr. 1913, Nr. 14, S. 400.
 —²⁾, Derm. Wochenschr. 1913, Nr. 18, S. 512.
 —³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 4, S. 141.
 —⁴⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 34, S. 1824.
Stroscher, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 40, S. 2161.
Stuber, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, H. 3 u. 4.
*Stühmer*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21, S. 983.
 —²⁾, Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 45, S. 2447.
 —³⁾, l. c. *Stühmer*¹⁾.
 —⁴⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 5, S. 241.
 —⁵⁾, Münchner med. Wochenschr. 1919, Nr. 43, S. 1230.
 —⁶⁾, Münchner med. Wochenschr. 1920, Nr. 29, S. 836.
Stümpke, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 4, S. 159.
Suggett, New York. med. journ. Vol. XCVII, Nr. 20.
Suggett-Legrand, The journ. of the americ. medic. assoz. 1912, Aug., S. 440.
Sußmann, Therapie d. Gegenwart 1920, S. 303.
Swift und Ellis, The journ. of the americ. med. Assoc. 1911.
*Taege*¹⁾, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 1325.
 —²⁾, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 42, S. 2180.
Thinius, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 8, S. 369.
Thomsen, Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 55, 1911, S. 63.
Tobler, Monatsschr. f. Kinderh., Bd. XIII, 1915, S. 384.
Tobold v., Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 44, S. 1986.
Tomaszewski E., Die Technik der Salvarsanbehandlung, Leipzig 1911.
Touton, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 24, S. 1118.
Traugott, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 20, S. 1120.
*Treibmann*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 50, S. 2341.
 —²⁾, Med. Klinik, 1912, Nr. 27.
Treupel, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 39, S. 1788.
Tschernogubow, Monatsh. f. prakt. Derm. 1911, Bd. 52, S. 607.
Uhle und Mackinney, New York. med. Journ., Juli 1911.
Vasiliu, Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 30, S. 1421.

Vorschriften für die Anwendung usw., Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 49, S. 2294.

Walter, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 26, S. 1456.

Weber, Derm. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 920.

Wechselmann W.¹⁾, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamido-Arsenobenzol, Berlin 1912.

—²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 17.

—³⁾, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 28.

—⁴⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 7.

—⁵⁾, Ther. d. Gegenw. 1912, S. 481.

—⁶⁾, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 6, S. 177.

—⁷⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 11, S. 490.

—⁸⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 17, S. 778.

Wehner, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 33, S. 1523.

Weintraud, Med. Klinik 1910, Nr. 43, S. 1683.

Welde, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 44, S. 2077.

Welfeld, The urol. and cutan. Rev., Februar 1913.

Wolff, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 49, S. 2306.

Wolff-Mulzer, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 31.

Zimmern, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 1087.

Zumbusch v., Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 32, S. 1305.

Therapeutische Wirkung der Salvarsanpräparate beim Menschen.

Allgemeine Gesichtspunkte.

Von **Fr. Bering**-Essen.

1. Die Wirkung auf die Spirochäte.

Im Gegensatz zu Quecksilber sehen wir bei der Salvarsanbehandlung der Syphilis bei Menschen und Tieren eine außerordentliche Wirkung auf die Spirochäten, besonders dort, wo das Medikament die Spirochäten in den Organen und Efflorescenzen leicht erreichen kann. Bei Krankheiten, deren Erreger der Spiroch. pall. ähnlich sind: bei Hühnerspirillose, Frambösie und Recurrens ist die Therapie sterilisans magna erreicht, eine einzige Salvarsaninjektion in genügender Dosis genügt, um schlagartig die Parasiten im Organismus zu töten und dauernde Heilung herbeizuführen. *Neisser* läßt die Frage offen, ob es sich bei der schnellen Abtötung der Spirochäten im Körper, wie er mit *Ehrlich* glaubt, allein um eine direkte Abtötung der Spirochäten selbst durch das chemische Mittel handelt, oder ob außerdem noch irgendwelche vom Organismus ausgehende Abwehrkräfte mitspielen, die durch die Zufuhr des Salvarsans zu erhöhter und energischer Tätigkeit angestachelt werden.

Im Gegensatz hierzu spricht *Merk* den im Organismus sich abspielenden Vorgängen während der Salvarsanbehandlung die höchste Bedeutung zu. Er sah Syphiliserreger in Salvarsanserumlösungen von Konzentrationen, wie sie im lebenden Organismus, ohne diesen unbedingt zu töten, niemals erreicht werden können, stundenlang sich unbeirrt behende weiterbewegen. Auch *Schiemann* und *Ishiwara*, *Neufeld* und *Boecker* stellten in Reagensglasversuchen fest, daß das Salvarsan verhältnismäßig längerer Zeit bedarf, um die Mikroorganismen abzutöten.

Bei der klinischen Salvarsanbehandlung des Menschen berichtet *Notthaft*, daß es ihm erscheine, als wenn am Injektionstage nach der ersten Injektion kleiner Salvarsanmengen eine Vermehrung der Spirochäten eintrete.

Pinkus sah nach Salvarsaninjektionen „in den Ödemen der ersten Stunden besonders reichliche und gut geformte Spirochäten“. *Nollen* bemerkte bei einem Patienten nach der ersten Injektion von 0·1 bis 0·15 Silbersalvarsan nach anfänglichem Rückgang der Erscheinungen eine plötz-

liche Verschlimmerung. Er erblickt den Grund hierfür in einer durch das Salvarsan provozierten nachträglichen intensiven Spirochätenvermehrung. *Stejskal* erscheint das vermehrte Auftreten der Spirochäten kurz vor dem Verschwinden nach Verabreichung von Billon (französischer Salvarsanersatz) auffallend. Besonders eingehend beschäftigt sich *Frei* mit der Frage der Reizwirkung des Salvarsans auf die Spirochäten im klinischen Versuch. Im Tierversuch hatten bereits *Ehrlich* und *Hata*, *Kolle* und *Ritz* die anfängliche Vermehrung der Spirochäten einige Zeit nach der Salvarsaninjektion beschrieben. Werden die Dosen im Tierversuch oder beim Menschen so klein gewählt (ein Drittel der treibenden Dosis), so stehen diese Reizwirkungen der subtherapeutischen Dosen im Vordergrund. Bei möglichst gleichen Versuchsbedingungen sah er, daß bei 29 Erstinjektionen von Silber-salvarsan das Maximum der Spirochätenzahl 23mal einige Stunden nach der Einspritzung lag. Bei 18 Erstinjektionen von Neosalvarsan wurde 16mal eine Erhöhung der Spirochätenzahl nachher festgestellt. Nach *Frei* ist „der Zeitpunkt, zu dem die Spirochätenvermehrung auf der Höhe steht, in erster Reihe von der Größe der Dosis abhängig“. Ohne hierüber ganz genaue Angaben machen zu können, hat er im Laufe der Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß durchschnittlich der Höhepunkt bei der Dosis von 0·1 Silbersalvarsan etwa vier Stunden, bei 0·15 etwa drei Stunden und bei 0·2 etwa eineinviertel bis eineinhalb Stunden nach der Injektion liegt; bei 0·15 Neosalvarsan vielleicht fünf bis sechs Stunden, bei 0·3 etwa drei bis vier Stunden und bei 0·45 etwa eineinviertel bis eineinhalb Stunden nach der Einspritzung. Eine gewisse Rolle scheint auch die Natur des einzelnen Falles zu spielen. Nach *Frei* ist die Zeitdauer, während welcher die Vermehrung der Spirochäten zu konstatieren ist, in der Hauptsache von der Höhe der Dosis, bis zu einem gewissen Grade vom Einzelfall abhängig. Im allgemeinen scheint es sich bei Dosen von 0·15 und 0·2 Silbersalvarsan oder 0·45 Neosalvarsan über wenige Stunden zu erstrecken, bei 0·1 Silber- und bei 0·3 Neosalvarsan schon über einige Stunden mehr, und bei 0·15 Neosalvarsan scheint man sie unter Umständen noch am nächsten Tage finden zu können. Zugleich mit der Vermehrung stellt *Frei* auch eine erhöhte Beweglichkeit der Spirochäten fest, die sich besonders in sehr lebhaften Bewegungen äußerte. Sie hielt teilweise nicht so lange wie die Vermehrung an und wich später natürlich einer gegen die Norm verminderten Beweglichkeit. Außerdem fand *Frei* zur Zeit der Vermehrung auffallend zahlreiche, sehr lange, anscheinend vor der Teilung stehende Individuen. Er faßt die Zunahme der Spirochäten als Folge eines Reizes auf, den das Salvarsan auf die Spirochäte ausübt, jedoch ist die erregende Wirkung nur passagär und wird sehr bald von einer Lähmung bzw. von einer Abtötung abgelöst.

Zwei Stunden nach einer intravenösen Salvarsaninfusion zeigen die Spirochäten keine Veränderung, vielleicht manchmal eine lebhaftere Bewegungsfähigkeit; nach vier Stunden stellt sich eine Trägheit in denselben heraus; nach sechs Stunden findet man in der überragenden Mehrzahl unbewegliche und an Form veränderte, langgestreckte, mit wenigen flachen

Windungen, plumpe und gequollene, zum Teil wie gebrochen, zerhackt oder auch körnig zerfallen aussehende Exemplare. In Papeln und Kondylome scheint sich die Spirochäte länger lebend zu erhalten als in Primäraffekten. Gelegentlich findet man auch noch bei tiefem Auskratzen der Efflorescenzen lebende Spirochäten, wenn das oberflächliche Reizserum bereits spirochätenfrei ist. Auch scheint das Salvarsan in denselben syphilitischen Erscheinungen nicht die gleiche spirillicide Wirkung zu entfalten. So konnte *Dub* in einem Falle beobachten, daß die Spirochäten einer besonders elevierten Kopfpapel selbst von 0·8 Neosilbersalvarsan garnicht beeinflußt war, während die Erreger in den anderen Papeln längst verschwunden waren. *Scholtz* und *Kelch* versuchten festzustellen, ob die Injektion einer einmaligen größeren Dosis Salvarsan oder die Einverleibung der gleichen Menge aber in Dosis refrakta die Spirochäten stärker beeinflußt. Sie fanden nach vierstündiger Infusion von 0·05 Neosalvarsan im Verlaufe von 24 Stunden die Spirochäten in den Efflorescenzen ausnahmslos verschwunden. Hingegen reicht eine solche Dosis von 0·2 Salvarsan in einmaliger Injektion verabreicht in etwa einem Drittel der Fälle nicht aus, um die Spirochäten zum Verschwinden zu bringen. Nach *Frei* genügt in der Mehrzahl der Fälle die Dosis von 0·1 Silbersalvarsan, um die Spirochäten bis zur nächstfolgenden Injektion nicht mehr zum Vorschein kommen zu lassen. Häufig waren sie bereits am Tage nach der Injektion vollständig verschwunden. Wurde 0·3 Neosalvarsan verabfolgt, so wurde in der Hälfte Spirochäten bereits nach 24 Stunden im Reizserum nicht mehr gefunden, in drei Fällen hielten sie sich bis nach der zweiten Injektion, in zwei weiteren Fällen waren sie erst nach Rückgang der Efflorescenzen nicht mehr festzustellen, das eine Mal nach der dritten, das andere Mal nach der vierten Injektion. In einem Falle konnte noch nach der achten Injektion nach insgesamt 2·6 Neosalvarsan Spirochäten nachgewiesen werden. Gelegentlich können noch nach völlig durchgeführter Kur, ja selbst nach mehreren Kuren in den Resten alter abgeheilter Efflorescenzen lebende Spirochäten gefunden werden. Im Impfexperiment gelingt es in der Mehrzahl der Fälle nicht, mit Material von drei bis acht Tagen vorher mit Salvarsan behandelten Patienten positive Resultate zu erzielen (*Hoffmann*, Med. Klinik 1910, Nr. 33). *Herzheimer* und *Reinke* konnten bei zwei bis vier Tagen nach der Injektion von Salvarsan verstorbenen Kindern nur spärliche degenerierte, in körnigem Zerfall begriffene Spirochäten und auch diese nur in den Lungen feststellen (Deutsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39).

2. Wirkung auf die Haut.

Auf die syphilitischen Hauterscheinungen aller Stadien der Krankheit entfaltet das Salvarsan eine allgemein gute Wirkung (*Alt*, *Wechselmann*, *Schreiber* u. a.).

Bei der Lues 1 verschwinden die kleinen Primäraffekte und oberflächlichen Erosionen meist bei mittleren Dosen nach ein bis zwei Injektionen.

Histologisch sehen wir bei der Sklerose ein zentral dichtes, am Rande ziemlich abgegrenztes Infiltrat, das aus Lymphocyten und mehr oder weniger reichlichen, meist in Häufchen liegenden Plasmazellen zusammengesetzt ist. Die Infiltrate entwickeln sich in den Bindegewebsspalten um die Blut- und vor allen Dingen um die Lymphgefäße. Nach den Seiten ist das Infiltrat weniger dicht und zeigt hier knotenförmig eingesprengte Stellen (*Frieboes*). Im Anschluß an die Salvarsaninjektionen reinigen sich die Geschwüre (*Pick*). Das Infiltrat geht zuerst schnell zurück, die Plasmazellen überwiegen in ihm (*Rohrbach*). Da aber nach dem ersten schnellen Rückgang des Infiltrates kein weiterer Schwund eintritt, zeigt der Primäraffekt noch lange Zeit eine gewisse Härte (*Lewandowsky*, *Krzyształowicz*). Auch nach abgeschlossener Kur finden sich noch perivasculäre Infiltrate hauptsächlich von Lymphocyten und Plasmazellen (*Krzyształowicz*, *Lewandowsky*, *E. Hoffmann*, *Wolff-Mulzer*). Sogar der Nachweis von Spirochäten ist in den Narben besonders großer, sehr harter Primäraffekte gelungen (*Fischl*, *Sandmann*, *E. Hoffmann*). *Wechselmann* und *Arnheim* konnten diese Befunde nach intensiver Salvarsanbehandlung und *Habermann* nach kombinierter Salvarsan-Quecksilberbehandlung zwar nicht bestätigen. Trotzdem aber ist ihnen in Hinsicht auf die Lokalbehandlung der Primäraffekte eine hohe Bedeutung zuzusprechen, denn es ist kaum zu bezweifeln, daß die meisten Infektionen nicht durch frische Efflorescenzen, sondern durch die in den Narben liegenden Spirochäten zustande kommen.

Die Streptobacillen des Ulcus mixtum werden in keiner Weise von dem Salvarsan beeinflusst.

Im frühsekundären Stadium heilen besonders die Schleimhauterscheinungen überraschend gut nach Salvarsanbehandlung (*Wolff-Mulzer*). Überhaupt verschwinden alle Formen der Lues 2 unter Salvarsanbehandlung durchweg schnell. Die Überlegenheit der Salvarsanbehandlung gegenüber der Quecksilberbehandlung besteht nicht zum wenigsten in dieser Tatsache. Mit dem Schwinden der Symptome gehen die Spirochäten zugrunde, und damit geht der infektiöse Charakter verloren. Schon nach ein bis zwei Salvarsaninfusionen sind Spirochäten nicht mehr nachweisbar. Auch bei länger bestehenden Condylomen, die zwar oft nur langsam einschmelzen, ist diese Beobachtung immer wieder zu machen. Histologisch sehen wir bei der Roseola die Gefäße des papillaren, subpapillaren und zum Teil auch des tiefen cutanen Gewebes erweitert, die Capillarschlingen der Papillen auch vermehrt. Sie sind zum Teil bis tief in die Cutis hinein von Infiltrationsmänteln, bestehend aus Lymphocyten und polynucleären Leukocyten von verschiedenem Umfang und Dichtigkeit umgeben. Die Bindegewebsfibrillen sind besonders in den Papillen stark ödematös durchtränkt (*Frieboes*). Auf Salvarsanbehandlung verschwinden alle diese Erscheinungen. Makroskopisch heilt die Roseola ohne Narbe, oft aber mit Hinterlassung von Pigmentflecken oder auch Depigmentierungen (*Lewandowsky*), ebenso wie die einfachen makulösen und die geringfügigen papulösen Exantheme (*Wolff-Mulzer*).

Nässende Papeln und Condylome trocknen schnell ein und flachen fast ausnahmslos bedeutend ab (*Alt, Schreiber, Treupel, Duhot, Iversen* u. a.). Die Infiltrate in den Papillen und dem subpapillären Bindegewebe gehen zurück, lassen sich aber immer noch eine Zeitlang nachweisen (*Krzyształowicz, Lewandowsky, Jaquet, Frieboes*). Am schwersten werden hypertrophische Papeln durch Salvarsan beeinflusst sowie massige Papekonvolute und Analpapeln. Ebenso schlecht reagieren einzelstehende trockene derbe Hautpapeln sowie die Plantar- und Palmarsyphilis (*Wolff-Mulzer, Glück*). Andere Autoren haben auch ein promptes Schwinden dieser Erscheinungen gesehen (*Loeb, Fraenkel, Grouven*). Dieser Gegensatz der Beobachtungen ist wohl dadurch zu erklären, daß die psoriasiformen Syphilide im Frühstadium ziemlich leicht zum Schwinden gebracht werden können, daß aber dieselben Syphilide desselben klinischen Äußeren schwer beeinflussbar sind, sobald sie im Spätstadium der Lues 2 als Rezidive in Erscheinung treten. Besonders erwähnt werden müssen die lichenoiden Papeln (auch die kleinpapulösen Efflorescenzen), welche klinisch, besonders wenn sie bei jugendlichen Individuen auftreten, dem Lichen scrophulosorum täuschend ähneln und auch histologisch bei den zahlreich vorhandenen Riesenzellen nicht selten differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bringen. Diese Papeln kommen langsam zur Resorption, hinterlassen aber feine, an Tuberkulide erinnernde Narben, in denen die Riesenzellen noch lange nachweisbar sind.

Bemerkenswert ist die hyperämisierende Wirkung des Salvarsans auf die verschiedenen Gewebe, besonders auf die Haut (Cutireaktion nach *Frieboes, Pinkus, Finger, Blaschko, Buschke* u. a.). Seitdem *Herxheimer* und *Jarisch* ein Aufflammen der Roseola nach Quecksilberbehandlung beschrieben haben, bezeichnet man auch das Hervortreten eines eben sichtbaren oder noch nicht sichtbaren Exanthems nach Salvarsanbehandlung als *Herxheimer-Jarische* Reaktion. Während die älteren Autoren die *Herxheimersche* Reaktion als spezifisch für Syphilis ansahen, faßt man sie jetzt als Ausdruck einer allgemeinen Heilentzündung im Sinne *Biers* auf (*Oppenheim, Matzenauer, Hesse*). *Oppenheim* möchte nach mehrjährigen Beobachtungen die *Herxheimersche* Reaktion vermieden sehen, da er dabei ungünstige Heilverläufe und schlechte Ausscheidung des Salvarsans und Hg beobachtet hat. Schon eine halbe bis eine Stunde nach der Einspritzung konnte eine Rötung der vorhandenen Efflorescenzen festgestellt werden (*Pinkus, Frieboes*), meist stellt sie sich aber erst sechs Stunden und später nach der Injektion ein, geht oft mit Fieber einher, nach 24 Stunden ist meist nichts mehr zu sehen. Die vorhandenen Efflorescenzen werden nicht nur stärker gerötet, es treten auch neue erythematöse, makulöse und annuläre Formen auf. Letztere sind zum Teil stark ausgeprägt. Oft kommt es auch zu quaddelartigen Efflorescenzen, die urticariaähnlich sind, aber nicht jucken und kein weißliches Zentrum zeigen (*Frieboes*). Histologisch zeigen diese Efflorescenzen ein starkes Ödem des Epithels und der Gewebe unterhalb desselben. Die Blutgefäße des Papillarkörpers und des subpapillären Gewebes füllen sich prall mit zahlreichen Erythrocyten an, auch mit polynucleären Zellen. Um die

Gefäße liegen Infiltrationsmäntel von ein- und mehrkernigen Leukocyten. Oft stellt sich auch eine während der Reaktion zunehmende Wucherung der Gefäßendo- und -perithelien (*Frieboes*) ein.

Für die Erklärung der *Jarisch-Herxheimerschen* Reaktion ergeben sich zwei Möglichkeiten. Einmal kann man annehmen, daß eine direkte Einwirkung des Salvarsans oder Quecksilbers auf die Spirochäten und das Freiwerden von Endotoxinen besteht (*Ehrlich*, *Wechselmann*, *Gennerich*, *Beck* u. a.). Andererseits ist die Auffassung möglich, daß das Mittel gerade diejenigen Gefäße ergreift und zur Erweiterung bringt, deren Wand schon durch das syphilitische Gift geschädigt ist und so der dilatatorischen Wirkung des Medikamentes geringen Widerstand entgegensetzt (*Matzenauer*, *Hesse* u. a.). Letztere Auffassung geht sogar noch weiter, indem sie direkt von Gefäßwandschädigungen durch zu hohe Salvarsandosen spricht (*Matzenauer*, *Hesse*). Salvarsan im Gewebe nachzuweisen ist *A. Tryb* gelungen, anderen nicht (*Frieboes*).

Die Encephalitis haemorrhagica und die Neurorezidive im Verlaufe der Salvarsanbehandlung wurden von *Finger* u. a. (*Buschke*, *Mulzer*) zunächst als direkte Salvarsanschädigungen durch seine Neuraffinität angenommen. Das Arsen solle ein Nervengift darstellen (*Meyer-Gottlieb*). *Ehrlich* sah in diesen unliebsamen Komplikationen eine direkte Einwirkung auf die am Ort der Wirkung sitzenden Spirochäten und das Freiwerden von Endotoxinen. Heute müssen wir sie wohl als eine der *Herxheimerschen* Reaktion der Haut entsprechende Erscheinung auffassen. Bei der großen Gefahr der Encephalitis wird es notwendig sein, derartige Reaktionen sehr vorsichtig zu bewerten und nach größter Möglichkeit durch vorsichtige Einleitung der Behandlung bei ausgedehnten syphilitischen Erscheinungen zu vermeiden suchen.

Von allen Autoren werden vom Anfang an die besten Erfolge des Salvarsans bei den Spätsyphiliden und den tertiären Formen der Lues beobachtet. Tuberöse, tuberoserpiginöse und tuberculöse Formen heilen unter feinen Narben ab, das Gumma kommt zur Einschmelzung oder zur Erweichung. Die Wirkung soll nach *Wolff-Mulzer*, *Jessner* u. a. besonders frappant sein, bei den schweren Fällen dieser Periode und bei den seltenen, die sich dem Quecksilber und Jod gegenüber als refraktär erweisen. Die Gummien aller Organe (viscerale, ventrale) werden günstig beeinflußt.

Die sogenannte Lues maligna hat seit der Anwendung des Salvarsans ihren gefährlichen Charakter verloren, während sie früher unter den Inunctionskuren und den Hg. Salicyl. meist einen sehr schlechten Verlauf nahm, erst durch das Calomel besser zu erfassen war, aber oft erst nach sehr hohen und dadurch bedenklichen Dosen. Unter Salvarsan heilen die Ulcera in schneller Weise ab, das Allgemeinbefinden hebt sich schon nach den ersten Infusionen und diese früher so gefürchtete Form der Lues nimmt einen durchaus normalen Verlauf. Einige Autoren haben zwar die Überlegenheit des Salvarsans gegenüber dem Quecksilber bei einzelnen Fällen in Frage gestellt

(Zieler, Bayet, Fischer). Es ist jedoch wahrscheinlich, daß diese Beobachtungen auf zu geringe Salvarsanmengen zurückzuführen sind.

Auch bei allen Formen der congenitalen Lues findet Salvarsan ausgiebige Verwendung. Wird es den Neugeborenen zunächst auf dem Umwege über die Mutter gegeben — ich bevorzuge diese Art der Applikation des Salvarsans besonders bei vicieraler Lues, um durch den Spirochätenzerfall keine Lebensgefahr auszulösen, indem der Mutter täglich oder zweitäglich kleine Salvarsandosens gegeben werden —, so gehen die Syphilide sowohl der Haut wie der inneren Organe langsam zurück. Droht dem Leben des Kindes von dieser Seite keine Gefahr mehr, so wird man vorsichtig zu einer direkten Salvarsanzufuhr übergehen, in dem einen Falle den intraglutealen, in dem anderen den intravenösen Weg wählen, das Salvarsan auch mit Quecksilber kombinieren entweder percutan, per os oder intragluteal. Die Behandlung der L. cong. ist schwierig und erfordert stets mancherlei Überlegung. Die Erscheinungen derselben werden durch das Salvarsan günstig beeinflußt, ohne Zweifel auch schneller als durch das Quecksilber. Es ist jedoch in jedem Einzelfalle zu überlegen, in welcher Weise diese Präparate zur Anwendung zu bringen sind.

Die Syphilis cong. tarda verhält sich dem Salvarsan gegenüber durchweg ähnlich wie die Lues 3. Die Erscheinungen verschwinden prompt. Ich habe jedoch Fälle gesehen, die anfangs gut auf Salvarsan reagierten, deren Reste jedoch sogar hohen Salvarsandosens trotzten und schließlich erst auf Injektionskuren wichen. Auch hier wird man sich eventuell im Laufe der Behandlung zu einer Änderung der Methode entschließen müssen.

3. Wirkung auf die serologischen Reaktionen.

Zum Verständnis des Einflusses des Salvarsans auf die Wassermannreaktion muß in Kürze auf die Theorie der Reaktion eingegangen werden.

Wassermann erklärt sich das Zustandekommen derselben im Sinne der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie. Das Prinzip sei, daß das durch Erwärmen inaktivierte Serum von Syphilitischen in Berührung mit Auszügen aus syphilitischen Geweben die Komplemente normalen Meerschweinchen-serums binde und sie dadurch verhindere, eine Lösung des Blutfarbstoffes in einer zugesetzten Mischung von Blutkörperchen und zu diesen passendem inaktivierten hämolytischen Serum herbeizuführen. Die Substanzen, die sich im Serum der Syphilitiker finden und mit den Extrakten syphilitischer Organe Komplement fixieren, sollen also Antikörper gegen ein für Syphilis charakteristisches Antigen darstellen, das in den syphilitischen Organen enthalten ist.

Es zeigte sich aber, daß auch Extrakte aus normalen, menschlichen und tierischen Organismen diese „Komplementablenkung“ mit Luetikerseren geben. Sie liefern allerdings nicht absolut die gleichen Resultate, so daß angenommen wird, daß in den luetischen Organextrakten neben nichtspezifischen Lipoiden auch ganz geringe Mengen spezifischer Substanzen enthalten sind, die für die Zuverlässigkeit der Reaktion eine Rolle spielen. Nach Anschauung *Wassermanns* und seiner Anhänger haben wir es also mit einer Immunitätsreaktion zu tun.

Durch die Forschungen auf dem Gebiete der Kolloidchemie ist in den letzten Jahren diese Auffassung sehr in Frage gestellt. Die Erklärung der Reaktion als ein

physikalisch-chemisches Phänomen gewinnt immer mehr Boden (*Sachs, Bruck, Georgi, Dold*).

Hiernach sind die Veränderungen des Serums, die in den verschiedensten spezifischen und unspezifischen Immunreaktionen zum Ausdruck kommen, als Änderungen in der Oberflächengestaltung eines hochkomplizierten Emulsionskolloides aufzufassen. Ein wesentlicher biologischer Unterschied zwischen der Wassermannreaktion und den sogenannten Präzipitierungsmethoden, wie der *Sachs-Georgischen* und der *Meinicke-Reaktion* ist nicht vorhanden. Bei allen handelt es sich um Fällungsvorgänge von Serumbestandteilen durch die Wirkung des Extraktes oder von Extraktbestandteilen durch das Serum, die bei der Wassermannreaktion noch nicht ohne weiteres sichtbar sind, sondern nur auf dem Wege der Komplementabsorption in Erscheinung treten, während sie bei den „Flockungsmethoden“ direkt zu beobachten sind. *Bruck*, der sich bei der Entdeckung und Ausarbeitung der Wassermannreaktion große Verdienste erworben hat, steht jetzt auf dem Standpunkt der Kolloidchemie. Nur sollen nach seinen neuesten Arbeiten die Fällungsvorgänge von Serum- oder Extraktteilen nicht das Primäre und Maßgebende sein, sondern die Verklebung zwecks Zusammenballung feinstsuspendierter Lipoidteilchen. — Die Frage der Antikörpernatur der bei der Serodiagnostik wirksamen serologischen Stoffe ist somit vorläufig in experimenteller Hinsicht unentschieden (*Sachs*). Im Zusammenhang hiermit harren noch viele Fragen von eminent praktischer Bedeutung ihrer Lösung. Wissen wir ja z. B. noch nicht sicher, ob eine jahrelang negative Reaktion eine Heilung bedeutet oder ob eine positive Reaktion bei jahrelanger Latenz klinischer Erscheinungen unbedingt noch auf das Vorhandensein spezifischer Erreger hinweist, wenn wir auch vom rein praktischen Standpunkt aus auf uns verborgene Krankheitsherde schließen müssen. (Das bedeutet aber keineswegs, daß bei alten Luesfällen mit positiver Reaktion unter allen Umständen eine Behandlung eingeleitet werden müsse, was sehr oft zum Schaden der Kranken geschieht.) Trotz dieser ungeklärten Fragen müssen wir bei der Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Salvarsans die Wassermannreaktion als einen wichtigen Wertmesser ansehen.

Der Einfluß des Salvarsans auf die Reaktion ist ein dreifacher:

1. Eine frühzeitig einsetzende Salvarsanbehandlung beugt dem Positivwerden der Reaktion vor;
2. eine positive Reaktion kann durch Salvarsan negativ werden;
3. eine negative Reaktion kann bisweilen in eine positive verwandelt werden (Provokation).

Schon *Ehrlich* erklärte, daß dem Salvarsan in der Frühperiode der Syphilis die größte Bedeutung beizumessen sei. So finden wir damit übereinstimmend die nachhaltigste Beeinflussung der Seroreaktion durch Salvarsan in dieser Zeit. Wenn wir von der Frühsyphilis sprechen, so möchten wir sowohl die primäre, nur wenige Tage alte Infektion, bei welcher nach meiner Ansicht eine Abortivbehandlung größten oder fast sicheren Erfolg bietet, als auch die seropositive Lues vor oder mit Ausbruch des Exanthems verstehen. In der zuerst erwähnten Gruppe von Infektionen ist es ohne Zweifel gelungen, durch eine einmalige Infusion dem Auftreten der Wassermannreaktion vorzubeugen (*Ehrlich, v. Zeissl, Wechselmann, Krefting u. a.*), wenn wir uns auch in Hinsicht auf unsere therapeutischen Maßnahmen nicht durch diese selten günstigen Ergebnisse blenden lassen dürfen. Fälle der zweiten Gruppe — seropositiv vor oder mit Ausbruch des Exanthems —,

die durch mehrere Infusionen negativ wurden, sind jedem erfahrenen Praktiker geläufig und werden von einzelnen Autoren (*Lesser, Kolle, Krefting, Milian, Hoffmann* u. a.) berichtet und in ihrer Bedeutung für die Therapie gewürdigt. Es ist jedoch nicht zu vergessen, daß wir uns in Anbetracht der oft schon sehr frühzeitigen cerebralen Beteiligung nicht mit einer Kur begnügen dürfen, so daß wir das Wohl der Kranken wahren, wenn wir derartige Fälle der Lues 2 zurechnen und auch in diesem Sinne behandeln.

Im Anfang der Salvarsanära wurde über fast ebenso günstige Ausichten bei Lues latens berichtet (*Wechselmann, Lange, Weber, Gennerich, v. Zeissl, Pick, Hoppe* u. a.). Heute sind wir aber in dieser Beziehung skeptischer, da als Grundsatz anzusehen ist, daß, je älter die Lues mit ihrer positiven Wassermannreaktion, diese desto schwieriger zu beeinflussen ist. Die Möglichkeit der Beeinflussung besteht; aber Rückschläge trotz intensiver Behandlung sind häufig, wie sich denn die Latenzperiode an sich durch Schwankungen der Seroreaktionen auszeichnet, so daß die Beurteilung schwierig ist (*Almkvist*).

Im späteren Stadium der Lues 2 und vor allem bei der Lues 3 sind sehr intensive Salvarsankuren notwendig, um die Reaktion negativ zu machen und zu halten. Nicht selten ist das Quecksilber hier dem Salvarsan überlegen. Ungünstig liegen die Verhältnisse bei der Lues congenita, zumal bei der Lues congenita tarda. Hier gelingt es oft durch hohe und wiederholte Salvarsangaben nicht, die Wassermannreaktion negativ zu machen (*Klingmüller, Mulzer*). Die Ursache hierfür liegt wohl in der Überschwemmung des ganzen Organismus mit Spirochäten. Auch die Drüsen und die inneren Organe sind von Spirochäten in einer Weise durchsetzt, wie sie bei der erworbenen Lues nicht vorkommt; dazu verhindern die schweren anatomischen Veränderungen den Hinzutritt des Salvarsans an die Krankheitsherde. So ist es zu verstehen, daß es bei der congenitalen Syphilis viel schwerer gelingt, die Wassermannreaktion zu beeinflussen.

Daß das Salvarsan auch bei der Metalues eine, wenn auch nicht starke Wirkung auf die Wassermannreaktion im Blut und Liquor ausübt, ist unbestreitbar. So behaupten *Wechselmann, Dreyfus, Citron, Schottmüller* u. a. durch energische, allerdings kombinierte Behandlung die Wassermannreaktion bei Tabes nachhaltig beeinflussen zu können, während es *Nonne* für ein aussichtsloses Beginnen hält, die Tabes ununterbrochen oder mit kurzen Pausen so lange mit Salvarsan oder Quecksilber zu behandeln, bis die Wassermannreaktion im Blut und im Liquor dauernd verschwindet. *Nonne* propagiert daher eine milde und vorsichtige kombinierte Behandlung der Tabes und auch der Paralyse. Salvarsan allein soll nach seiner Ansicht nicht gegeben werden. Auch *Jadassohn* meint, daß es an Beweisen fehle für die Behauptung, daß die Paralyse in einem einigermaßen beträchtlichen Prozentsatz der Fälle günstig durch Salvarsan beeinflußt wäre, während für die Tabes die Aussicht nicht ganz so schlecht sei. Besonders in frischen Fällen reagieren einzelne tabische Symptome, wie vor allem die lancinierenden

Schmerzen, so daß er in seiner letzten Arbeit seine Erfahrungen in folgendem Satz resumiert: „Man kann wohl zugeben, wenngleich schwer beweisen, daß die Tabes durch gründliche Salvarsanbehandlung in ihrem Gesamtverlauf im Sinne einer Stabilisierung des Prozesses geändert wird.“

Da man wohl eine restlose Ausheilung der Metalues durch das Mittel nicht erwarten darf, so vertreten auch wir die Ansicht *Nonnes*, nicht durch Gewaltkuren auf eine negative Wassermannreaktion im Blut und im Liquor hinarbeiten. Besserung zwecks Stabilisierung der klinischen Symptome muß der erste Gesichtspunkt sein. Und dieses Ziel ist, wie verschiedene eigene Beobachtungen bestätigen, in weitaus der Mehrzahl der Fälle, vor allem aber im Beginn der Erkrankung zu erreichen. Auch die Erfahrungen, die neuerdings mit Malariainfektionen bei Metalues gemacht worden sind, zeigen, daß bedeutende klinische Besserungen erzielt werden können, ohne daß die Wassermannreaktion im Liquor und im Blut reagiert (*Nonne*). Ist demnach ein Parallelismus zwischen Seroreaktion und Klinik der Metalues häufig nicht vorhanden, so sind trotzdem wiederholte Blut- und Liquoruntersuchungen für unser therapeutisches Handeln nicht belanglos. — Ob die endolumbale Salvarsanapplikation (*Förster, Gennerich, Cimbäl*) die Wassermannreaktion im Liquor des Metaluetikers besser beeinflusst, ist noch umstritten (*Eskuchen, Cimbäl*).

Unter *Provokation* durch Salvarsan ist der nicht seltene Umschlag einer negativen Reaktion in eine positive infolge der Salvarsanbehandlung zu verstehen. Dieses Phänomen, welches uns übrigens schon längst in derselben Weise durch Quecksilber bekannt war, ist nichts anderes, als der Ausbruch eines Exanthems infolge der Salvarsanbehandlung unmittelbar vor dem Ausbruch eines primären oder Rezidivexanthems. Es ist in seiner Bedeutung sogar so weit überschätzt worden, daß es von einzelnen Autoren als wichtiges Charakteristicum für die Abheilung der Lues angesehen wurde. Nach *Milian, Gennerich, Girauld* u. a. soll hierdurch eine Unterscheidung möglich sein, ob es sich bei einem negativen Ausfall um einen Dauerzustand oder nur um eine „transitorische Latenz“ handle. Nach *Ehrlich* und *Benario* beruht die Theorie der provokatorischen Reaktion darauf, daß minimale Spirochätenreste, die als solche nicht ausreichend sind, um eine positive Reaktion auszulösen, durch erneute Salvarsaninjektion zur Auflösung gebracht werden. Die so in Freiheit gesetzte Spirochätenmenge pflegt dann auszureichen, um eine vorübergehende positive Reaktion herbeizuführen. Es wäre also die provokatorisch erreichbare Reaktivierung der Wassermannreaktion ein Beweis dafür, daß die Syphilis noch nicht getilgt sei. Vom kolloidchemischen Standpunkt ist die Ansicht in dieser Form unhaltbar, da die Kolloidchemie ja, wie wir früher ausführten, die Spezifität ablehnt (*Mac Donagh*). Hierhin gehört auch die Beobachtung von vorübergehender Verstärkung des Ausfalles der Wassermannreaktion nach Salvarsan (*Werther, Marschalko, Fabry* u. a.). Nach eigenen Beobachtungen gelingt es, auch bei positivem Ausfall der „Flockungsmethoden“ und negativer Wassermannreaktion letztere oft durch Salvarsan umzustimmen.

Im Vergleich mit den anderen Antilueticis ist das Salvarsan dem Jodkali und den Wismutpräparaten in seinem serologischen Effekt zweifellos überlegen (*Bruno Bloch, Deselaers, Otero*). Das Quecksilber soll allerdings nach Ansicht mancher Autoren oftmals intensiver wirken. *E. Hoffmann*, dem ich mich auf Grund zahlreicher Erfahrungen anschließen muß, hebt besonders hervor, daß das Salvarsan in den späteren Stadien der Lues, speziell bei der Lues 3 dem Quecksilber, in Hinsicht auf die Wassermannreaktion an Dauerwirkung unterlegen sei. Ähnlich äußern sich *Hügel* und *Ruete*. Fast einstimmig wird in allen Berichten betont, daß die serologische Beeinflussung durch die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung am günstigsten stehe und durch sie bessere Resultate zu erzielen seien, als durch Salvarsan oder Quecksilber allein (*Scholtz, Klingmüller, Jadassohn* u. a.). Wir dürfen heute vielleicht zusammenfassend sagen, daß bei der Abortivbehandlung der Lues wenige Tage nach der Infektion das Salvarsan allein imstande ist, dem Ausbruch der positiven Wassermannreaktion und des Exanthems vorzubeugen, daß es auch bei der Lues 2 in zahlreichen Fällen allein das gewollte Ergebnis der dauernd negativen Wassermannreaktion bringt, daß aber doch die weitaus größte Zahl der Autoren hier ohne Quecksilber nicht behandelt, entsprechend der Erfahrung, daß je älter die Lues, die positive Wassermannreaktion, desto schwerer durch Salvarsan zu beeinflussen ist und es hier dem Quecksilber an Intensität unterlegen zu sein scheint.

Wesentliche Differenzen der Wirkung auf die Seroreaktion besteht zwischen den einzelnen Salvarsanpräparaten nicht. Altsalvarsan scheint intensiver als Neosalvarsan und Salvarsannatrium zu wirken (*Buschke, Klingmüller, Scholtz, Lacapere*). Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan etwa ebensogut als Altsalvarsan (*Bering, Stühmer, Dreyfus, Naegeli, Ahmann* u. a.).

Die Wirkung des Salvarsans auf die Wassermannreaktion läßt sich auf dreifache Weise erklären:

1. Das Medikament kann das Serum hämolytisch machen;
2. die im Luesserum vorhandenen komplementbindenden Substanzen werden durch das Medikament zerstört oder paralytisiert;
3. das Medikament kann die Produktionsstätten der komplementbindenden Substanz direkt angreifen oder auf das Virus selbst wirken.

Für die zweite Möglichkeit sprechen im gewissen Sinne experimentelle Versuche an gesunden Kaninchen. Bei ihnen gelingt es, durch einmaliges Einspritzen einer bestimmten Menge von kolloidalen Metallen eine positive Reaktion zu erzeugen (*Mac. Douagh*). *Rieke* hält auch beim Menschen eine direkte Beeinflussung, wie sie die beiden ersten Möglichkeiten dartun, nicht für ausgeschlossen. *Schwarz* und *Fleming* konnten hinwiederum zeigen, daß das Salvarsan in den Lösungsverhältnissen, unter denen es im menschlichen Körper auftritt, keine hämolytische Eigenschaft besitzt. Die dritte Möglichkeit ist die wahrscheinlichste. Ebenso wie *Brauer* für das Quecksilber nachweisen konnte, daß es nur einen indirekten Einfluß auf den Aus-

fall der Serodiagnose hat, wie es das Syphilisvirus oder das syphilitische Gewebe angreift und nicht die komplementbindenden Stoffe, so sind analoge Eigenschaften für das Salvarsan anzuerkennen.

Über die Bedeutung der Beeinflussung der Wassermannreaktion spricht sich *Jadassohn* in seiner letzten Arbeit über das Salvarsan folgendermaßen aus: „Gewiß beweist die negative Reaktion niemals das Freisein von Spirochäten oder von spirochetären Prozessen. Die positive Reaktion beweist nicht mit Sicherheit, daß solche Prozesse im Körper vorhanden sind. Sie macht aber das Vorhandensein der Spirochäten sehr wahrscheinlich. Sie beweist ferner nicht die Ansteckungsgefährlichkeit oder die Notwendigkeit klinisch noch manifest werdender Rezidive. Trotz alledem ist es bei dem unzweifelhaft innigen Zusammenhang zwischen Spirochäten und Wassermannreaktion und auch zwischen dieser und spirochetären Prozessen gewiß richtig anzunehmen, daß ein Mittel, welches, wie das Salvarsan, einen sehr intensiven, wenngleich nicht gesetzmäßigen Einfluß auf die Seroreaktion hat, damit auch seine spezifische Bedeutung für die Syphilis manifestiert.“

Wir haben bei unseren Betrachtungen nur die Beeinflussung der Wassermannreaktion ins Auge gefaßt. Es wäre nun noch die Frage aufzuwerfen, ob die anderen Seroreaktionen in ihrem Verhalten zum Salvarsan irgendwelche Differenzen zeigen. Wie wir schon andeuteten, besteht nach der kolloidchemischen Theorie kein wesentlicher Unterschied zwischen der „Komplementablenkungsreaktion“ und den „Flockungsmethoden“. Große klinische Übereinstimmungen sprechen für die Richtigkeit der Theorie. Auch wir konnten das an über 30.000 Vergleichsuntersuchungen zwischen Wassermannreaktion und *Sachs-Georgi*-Reaktion bestätigen. Wenn diese Übereinstimmung keine vollständige ist, so läßt sich das zum Teil damit erklären, daß die Wassermannreaktion auf dem Anfangsstadium des Präzipitationsprozesses basiert (Komplementbindung in statu nascendi, *Sachs*) und die Stärke dieses Anfangsprozesses mißt. Denn der für den schließlichen Ausfall der Wassermannreaktion entscheidende Eintritt oder Nichteintritt der Komplementbindung erfolgt, wie wir wissen, bald nach Zusammenschütten von Patientenserum, Extrakt und Komplement. Die „Flockungsmethoden“ gründen sich jedoch auf das letzte Stadium des gleichen Präzipitationsvorganges und messen dessen Stärke. Darnach ist es richtig und zweckmäßig, die Präzipitationsreaktionen nicht an Stelle der Wassermannreaktionen, sondern neben derselben zu verwenden. Im großen und ganzen werden die Präzipitationsreaktionen parallel der Wassermannreaktionen durch die Antiluetica beeinflußt, obgleich geringe Differenzen erklärlich sind. So scheint uns z. B. die *Sachs-Georgi*-Reaktion in späteren Stadien der Syphilis oft schwerer zu beeinflussen zu sein als die Wassermannreaktion.

4. Ausscheidung des Salvarsans.

Bei der Prüfung der Ausscheidungsverhältnisse des Salvarsans aus dem Organismus sind folgende Fragen zu berücksichtigen:

1. Welche Wege kommen für die Ausscheidung in Betracht?
2. In welcher Form entledigt sich der Organismus des Salvarsans?
3. In welcher Menge und nach welcher Zeit erfolgt die Ausscheidung und auf welchen Zeitraum erstreckt sie sich?

Der größte Teil des dem Organismus einverleibten Salvarsans wird mit dem Urin ausgeschieden. Erheblich geringere Mengen verlassen den Körper durch den Darmtractus. Nach den Untersuchungen von *Frenkel-Heiden* und *E. Navassart* war allerdings die Ausscheidung durch den Darm mindestens so groß wie im Harn, vielfach sogar größer. Ein ganz kleiner, nur qualitativ zu eruiender Teil der Injektionsdosis wird schon sehr bald nach der Einverleibung in den Magen ausgeschieden, was von verschiedenen Untersuchern, unter anderen *Riebes*, durch den Nachweis einer positiven As-Reaktion aus dem erbrochenen Mageninhalt festgestellt wurde. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß bei spezifisch behandelten stillenden Frauen Arsen (allerdings nur in kleinsten Spuren) mit der Milch ausgeschieden wird. Nach Berichten von *Taegen* und *Duhot* verschwanden bei Säuglingen unter dem Einfluß der Arsenobenzolbehandlung der Mütter die Symptome der Syphilis des Kindes. Gleiche Beobachtungen, die übrigens allorts gemacht wurden, wurden von *Jesionek*, *Dobrovist*, *Raubischek* und *Ritter* veröffentlicht.

Diese Erfahrungen gaben Veranlassung, bei den schweren Fällen von congenitaler Lues, wie bereits hervorgehoben, die Behandlung des Kindes durch tägliche oder zweitägliche Salvarsaninfusionen der Mutter einzuleiten, um zunächst die Erscheinungen langsam zum Verschwinden zu bringen und dann erst das Kind selbst in Behandlung zu nehmen.

Die Untersuchungen der Milch von Frauen, die sich in Salvarsanbehandlung befanden, ergaben anfänglich verwunderlicherweise einen negativen As-Befund, was wahrscheinlich in zu kleinen Untersuchungsmengen begründet war. Nach mehreren Untersuchungen der Milch von Frauen, die drei und 24 Stunden vorher intravenös behandelt waren, fanden z. B. *Hoppe* und *Fischer* nie Arsen.

Im Gegensatz dazu stellte *Werner* den Übergang von As in kleinsten Spuren in die Milch und auch von der Mutter auf den Foetus fest, indem er noch sechs Wochen nach der Injektion aus der Placenta einen schwachen Arsenspiegel erhielt.

Jesionek fand ebenfalls übereinstimmend mit *Werner* As in 100 cm^3 Milch von Wöchnerinnen, die Salvarsan erhalten hatten. Nach weiteren Injektionen stieg die As-Menge beträchtlich. Jedoch war eine quantitative Bestimmung nicht möglich, wie auch der qualitative Nachweis in nur 30 cm^3 Untersuchungsmaterial stets negativ ausfiel.

Da die außerordentlich kleinen, therapeutisch unzureichenden Arsenspuren in der Milch das rasche Zurückgehen der Lues des Säuglings wohl kaum ganz erklären, muß man mit *Ehrlich* die Wirkung den mütterlichen

Endotoxinen zuschreiben, die mit der Milch dem Säugling einverleibt werden.

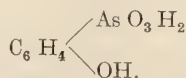
Verschiedentlich wurde auch versucht, das Arsen im Schweiß nachzuweisen, so von *E. Riebes* und *Karl Ullmann*. Letzterer untersuchte während der Kur den wässrigen Auszug durchgeschwitzter Wäschestücke von Menschen mit starker Schweißsekretion. Er bekam jedoch ebenso wie alle anderen Untersucher nie auch nur die geringste As-Reaktion. Trotzdem ist wohl anzunehmen, daß kleinste As-Mengen, die sich selbst mit unseren empfindlichsten Methoden nicht feststellen lassen, mit dem Schweißsekret ausgeschieden werden.

Als weitere Frage ist zu beantworten, in welcher Form das einverlebte Dioxy-diamidoarsenobenzol den Organismus verläßt. Das Salvarsan, das salzsaure Salz der 3,3-Diamido-4,4-dioxy-arseno-Benzolbase, zerfällt schon bald nach seiner Infusion in der Blutbahn. Das unversehrte Salvarsanmolekül wird nicht vom Organismus ausgeschieden, wie das anfangs von manchen Autoren, unteren anderen von *Abelin*, angenommen wurde, der in seiner Resorcinprobe ein Reagens für Salvarsan gefunden zu haben glaubte. Aber außer dem Salvarsan geben auch andere Atoxylderivate diese Reaktion, worauf *Frenkel-Heiden* und *E. Navassart* hinweisen. Außerdem kann eine Abspaltung von As in den Organen stattfinden, ohne daß die Reaktion im Harn verändert wird, da der Benzolkern mit seiner NH-Gruppe für sich selbst mit Phenolen oder Naphtholen die charakteristischen Färbungen zeigt.

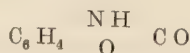
Auch *Sieburg*, der sich mit den Ausscheidungsverhältnissen der As-Präparate eingehend beschäftigt hat, hält den Übergang von unverändertem Salvarsan im Harn oder Kot wegen der Labilität der Substanz, d. h. wegen der großen Empfindlichkeit selbst der trockenen Substanz gegen oxydierende Einflüsse für unwahrscheinlich. Er fand, daß in den ersten zwei Tagen nach der Injektion das Salvarsan hauptsächlich in organischer Form ausgeschieden wird. Das in anorganischer Form eliminierte As betrug nur 25% der kontinuierlichen Gesamtausscheidung. Beträchtliche Mengen As, bei weitem der größte Teil wird deponiert und verläßt nach und nach in langdauernder Ausscheidung in anorganischer Verbindung den Körper.

Von den zwei Gruppen organischer Zersetzungsprodukte des Salvarsans, die im Harn nachgewiesen worden sind, ist nur das eine arsenhaltig, und zwar die

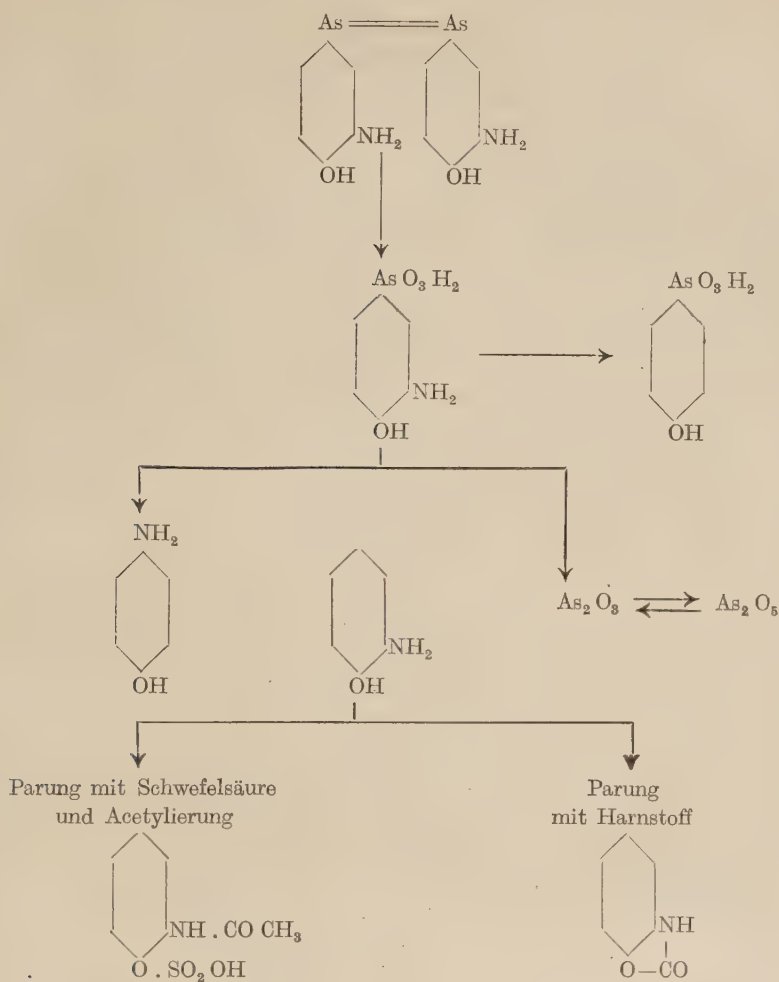
„Oxy-phenylarsinsäure“



Das arsenfreie Produkt, das Carbonyl-o-amidophenol (Oxycarbanil) hat folgende Formel:



Ich führe das von *Sieburg* aufgestellte Schema an, welches das Verhalten des Salvarsans im Organismus bezüglich seiner Aufspaltung am besten charakterisiert.



Bei dem As_2O_3 -Abbau handelt es sich um Oxydations-, Reduktions- und Paarungsvorgänge. Die Sprengung des Arsenobenzomoleküls ist ein rein oxydativer Prozeß. Die Entstehung der Oxyphenylarsinsäure geschieht nach *Siebergs* Ansicht durch hydrolytische Desamidierung verbunden mit Reduktion, während er das Carbonyl-o-Amidophenol als Paarungsprodukt des O-Amidophenols mit Harnstoff auffaßt.

Die Angaben über die Zeit und Menge der Ausscheidung des Salvarsans bzw. seiner As-Komponente variieren bei den verschiedenen Untersuchern erheblich, was nicht verwundert, da eben die Ausscheidungs- und Speicherungsverhältnisse von allen möglichen Umständen abhängig sind. Die wichtigste Ursache für die Variabilität der Befunde besteht zunächst in der Individualität der zur Untersuchung herangezogenen Patienten bzw. Versuchstiere. Zum Beispiel spielt dabei eine große Rolle das Alter und körperliche Befinden, die verschiedene Funktionstüchtigkeit der inneren

Organe und die Verschiedenheit der Stoffwechselvorgänge; ferner liegt es vielleicht nicht zum kleinsten Teil an der mehr oder weniger guten Technik bei Ausführung der Nachweismethoden und der ungleich großen Empfindlichkeit der letzteren.

Fischer und *Hoppe*, die sich wohl zuerst mit der Frage der Ausscheidung des *Ehrlichschen* Präparates befaßten, stellen fest, daß nach subcutaner Injektion von 0·3 Altsalvarsan bei mehreren Paralytikern die As-Ausscheidung in 12 bis 14 Tagen beendet war. Die Gesamtmengen, die durch die Niere ausgeschieden wurden, schwankten trotz gleicher Dosierung beträchtlich, etwa von 0·02 bis 0·07 g. Bei Nichtluetikern mit guter Nierenfunktion ging die Eliminierung schneller vor sich; fünf bis sechs Tage nach der Injektion war der Urin As-frei. Auch bei kräftigen Syphilitikern entledigt sich der Organismus schneller des Salvarsans. Nur bei wenigen zeigten sich noch As-Spuren am fünften Tage. Nach zehn Tagen war der Befund bei sämtlichen Patienten negativ. Bei subcutaner und besonders bei intramuskulärer Anwendung, wie sie zu Beginn der Salvarsantherapie allgemein üblich war, erstreckt sich die Ausscheidung aus dem Organismus auf einen weit längeren Zeitraum als bei der jetzt üblichen intravenösen Applikation. Es bildet sich dabei an der Injektionsstelle im Unterhautzellgewebe bzw. im Muskel ein As-Depot, das sich unter eventueller Nekrotisierung des Gewebes und spätere periphere Bildung von Granulationsgewebe von seiner Umgebung vollkommen abkapseln kann und nur langsam, oft in sehr großen Zwischenräumen, kleine As-Mengen an die Blutbahn und den inneren Organismus abgibt.

Heuser, *Fischer* und *Zernik* u. a. haben noch neun bis zwölf Monate nach spezifischer Behandlung As im Urin nachweisen können. Über einen erstaunlich klingenden Fall berichtet *Kyrle*, der noch dreieinhalb Jahre nach einmaliger subcutaner Einverleibung von 0·1 g Altsalvarsan deutlich As-Spuren im Urin nachwies. Er hat offenbar zur Zeit der Untersuchung den günstigen Moment angetroffen, zu dem aus dem ehemals gesetzten Depot vielleicht nach sehr langem Intervall aus irgendeiner Ursache wieder einmal As an den Organismus abgegeben und zur Ausscheidung gebracht wurde. Nach intravenöser Zufuhr wurde nach *Fischer* und *Hoppe* das Arsen wesentlich schneller und reichlicher aus dem Organismus entfernt. Untersuchungen bei Paralytikern und anderen Patienten ergaben auffallenderweise dieselben Resultate. Durchschnittlich war hier die As-Ausscheidung in zwei bis drei Tagen beendet. Die größte Menge, etwa 0·08 g, wurde am zweiten Tage post injectionem von 0·3 g festgestellt. Nach rektaler Anwendung des Salvarsans wurden im Urin nur Spuren As gefunden, und zwar etwa nur ein Viertel der Mengen bei intravenöser Applikation. Nach zwei Tagen war der Urin stets As-frei. Es werden größere As-Mengen von der Darmwand fixiert, wie z. B. *Ullmann* (l. c.) durch Untersuchungen bei Kaninchen nachwies.

Weiter stellten, wie schon erwähnt, *Fischer* und *Hoppe* fest, daß ein beträchtlicher Teil durch den Darm ausgeschieden wird. Nach intramuskulärer Anwendung von 0·3 g enthielten z. B. die Faeces in den ersten drei Tagen 0·0062 g As, am vierten bis sechsten Tag deutlich As und am zehnten Tag ließen sich noch Spuren nachweisen. Die größte As-Menge befand sich im HCL-Auszuge, sodann im Lecithin der Faeces, worauf *Peritz* übrigens die Lecithinprobe zum Nachweis von Arsen begründet hat. Seifen und Eiweiß des Stuhles waren frei von As, während im vitro das Bindungsverhältnis des As entgegengesetzt ist. Dort wird bei Vermischung des Kotsatzuges oder von Hammelblut mit Salvarsan das As gerade in den Seifen und im Eiweiß fixiert, was als Beweis dafür gelten kann, daß schon bald nach der Injektion das Salvarsan im Blut durch biologisch-chemische Vorgänge seine ursprüngliche Zusammensetzung verliert. Schließlich ergab die Unter-

suchung des Blutes, daß bei intravenöser Injektion das As in diesem zu gleicher Zeit verschwindet, wie aus dem Urin und dem Darm.

Karl Greven beschränkte sich bei seinen Untersuchungen nur auf den qualitativen As-Nachweis vermittelt der von *Gosio* angegebenen „biologischen Methode“. Nach ihm beginnt die Ausscheidung im Urin schon 15 bis 30 Minuten nach intraglutealer oder subcutaner Anwendung des Salvarsans. Während nach subcutaner Injektion die Ausscheidungsdauer im Urin durchschnittlich 14 Tage betrug, erstreckte sie sich bei intramuskulärer Anwendung auf durchschnittlich 19 Tage; dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu denen aller anderen Untersucher, die nach subcutaner Behandlung eine länger anhaltende Ausscheidung beobachteten. Eine gleichzeitig eingeleitete Quecksilberschmierkur verlängert die Ausscheidungsdauer auf 20 bzw. 25 Tage, während gleichzeitig verabfolgtes Jodkali diuretische Wirkung zeigte und die Ausscheidungszeit um etwa sechs Tage verkürzte.

Nach *Fränkel* und *Grouven* war in den ersten acht Tagen post injectionem etwa 6 bis 10 mg As, in der zweiten Woche durchschnittlich 6 bis 8 mg, in der dritten Woche nur noch 2 mg, häufiger weniger oder gar kein As im Harn enthalten, während *Tendron* in seinen vergleichenden Studien über die As-Ausscheidung verschiedener organischer As-Präparate wesentlich andere Zahlenverhältnisse bringt. Er fand in den ersten drei Tagen im Urin je 6 mg, in weiteren drei Tagen abnehmend bis zu 1 mg, am siebenten Tag Spuren und von da ab war der Harn As-frei.

Riebes fand in Übereinstimmung mit *Abelin* mit der von letzterem angegebenen Resorcinprobe, daß die aromatische Komponente des Salvarsans, die Amidogruppe, nur kurze Zeit im Blut und im Harn nachgewiesen sei und die Ausscheidung schon sehr rasch (etwa nach fünf bis zehn bis 15 Minuten) beginnt und etwa fünf bis sechs Stunden anhält. Ferner werden nach *Riebes* Anschauung schon in den ersten 20 Stunden etwa 60% der Injektionsmenge an den Organismus abgegeben.

Nach den Untersuchungen von *Ehrlich* hält die As-Ausscheidung bei intravenöser Einverleibung übereinstimmend mit *Ullmann* etwa drei bis vier Tage an.

A. Borstein fand im Urin nach subcutanen und intravenösen Injektionen etwa drei Wochen lang As. Aus dem Blute eines Versuchstieres war das Präparat schon einhalb Stunden post injectionem zum größten Teil verschwunden, wogegen *Löhlein* noch nach 24 Stunden das Kaninchenblut As-positiv fand.

Heuer gelang fast nach einem Vierteljahr nach einmaliger intravenöser Salvarsandosis noch ein deutlicher As-Befund im Blut.

Treupel sah, daß bei intravenöser Injektion konzentrierter wässriger Salvarsanlösungen der Nachweis im Blut länger gelang als nach konzentrierten Serum-Salvarsanlösungen, während nach der im Urin angestellten Untersuchung von *Kötter* die fortlaufende Ausscheidungszeit durch den Urin bei Serumlösungen größer war im Vergleich zu den Zeiten bei wässriger Lösung.

Fischer und *Zernik* sahen bei Harn- und gleichzeitigen Blutuntersuchungen As im Blut kreisen, ohne daß es in nachweisbaren Mengen in den Urin übergang.

Boecker fand nach der *Abelinschen* Resorcinprobe, nach der *Ehrlich-Bertheimschen* und nach einer eigenen biologischen Methode, bei der die Grenze der Wachstumshemmung im Milzbrand und Rotlaufbacillen in dem zu untersuchenden Serum im Vergleich mit artgleichem Serum mit bekanntem Salvarsangehalt bestimmt wurde, folgendes: Zwei Stunden nach der Infusion noch beträchtliche Mengen im Blut bei Menschen, im Mittel etwa ein Sechstel der injizierten Menge; nach 24 Stunden ließ sich in vier Fällen kein Salvarsan mehr nachweisen (im Gegensatz zu drei Kaninchen, bei denen noch ein

Achtel bis ein Fünfzehntel festgestellt wurde), in einem nach 48 Stunden untersuchten Fall dagegen noch etwa ein Fünfundsechzigstel der anfänglichen Konzentration, ferner beim Menschen wie beim Kaninchen nach zweimal 24 Stunden etwa den gleichen Bruchteil der Anfangskonzentration, gleichviel ob große oder kleine Dosen injiziert worden waren.

Schreus und *Holländer* haben im vorigen Jahr über den Salvarsanverbleib im Blut eingehende Studien angestellt, und zwar mit *Abelinscher* Resorcinprobe. Die Resultate decken sich im großen ganzen mit denen *Abelins*, indem sie länger als drei Stunden post injectionem in keinem Falle im Blutserum noch die Amidogruppe nachweisen konnten.

Wir sehen, daß die Resultate der einzelnen Untersucher bei den Blutuntersuchungen in ebenso weiten Grenzen schwanken wie die As-Nachweisergebnisse im Urin, und zwar aus denselben Gründen, die ich oben bei den Urinuntersuchungen angeführt habe.

Die Ergebnisse über den Verbleib des Salvarsans bzw. seiner Spaltungsprodukte in den natürlichen Körperdepots, den inneren Organen, sind bei den verschiedenen Untersuchern einheitlicher, und zwar zeigte sich ein ziemlich gleiches Verhalten beim Menschen und beim Versuchstier. Aus diesem Grunde kann ich von detaillierten Ausführungen der zahlreichen Untersucher Abstand nehmen. Daß auch hier trotz Anwendung gleichgroßer Salvarsandosens bei den verschiedenen Versuchsobjekten die absoluten Speicherungswerte beträchtlich divergieren müssen, ist ohne weiteres klar, jedoch sind die relativen Organbefunde wesentlich dieselben.

In erster Linie kommt als Fixations- und Entgiftungsstätte für Salvarsan wie für alle anderen Gifte die Leber, dem nächst die Niere und dann die Milz in Betracht. Relativ viel Arsen gelangt auch nach jeder Art der Einfuhr im Magendarmtractus zur Aufspeicherung. In kleineren Mengen wird endlich das Salvarsan in den Lungen, in dem Knochenmark und in den Lymphdrüsen festgehalten. Im Gehirn bzw. in der Nervensubstanz jedoch wurden selten und dann auch nur minimale, unwägbare Mengen und meist sogar überhaupt kein Salvarsan vorgefunden. Diese Tatsache ist deswegen bemerkenswert, weil man mit ihr vielleicht die Anschauungen über die vielfach umstrittene Neurotropie des Salvarsans zu begegnen sucht. Wie aus Tierversuchen von zahlreichen Untersuchern, unter anderen von *Ritter*, festgestellt wurde, wird entsprechend der Anzahl der Salvarsaninjektionen das Fixationsvermögen der parenchymatösen Organe, besonders der Leber, für Salvarsan erhöht.

Kyrle hat neuerdings durch Untersuchungen bei zahlreichen Luetikern mit exanthematischen Erscheinungen gefunden, daß durch eine starke *Jarisch-Herxheimersche* Reaktion unter Verringerung der Ausscheidungsmengen die Ausscheidungsdauer erheblich verlängert wird. Er führt dieses Verhalten auf eine erhöhte Salvarsanretention in den inneren Organen zurück. Nach seiner Ansicht spielt sich in den inneren Organen, die ebenso wie die Haut von Spirochäten besiedelt seien, derselbe *Herxheimersche* Entzündungsprozeß ab wie auf der Körperoberfläche. Da nach *Biers* An-

schauung Entzündungsherde — als solche seien eben Spirochätenansiedlungen aufzufassen — ebenso speichernd wirkten wie parenchymatöse Organe, würde in den inneren Organen das Salvarsan erst recht gespeichert und zurückgehalten.

Auf Grund der zahlreich in der Literatur angegebenen Untersuchungsergebnisse läßt sich kurz zusammenfassend folgendes sagen:

Das Salvarsan wird zum weitaus größten Teil durch Darm und Nieren ausgeschieden. Salvarsan wird nicht als solches angeführt, sondern in Form von arsenhaltigen und arsenfreien organischen und anorganischen Produkten. Bei der intravenösen Form der Einverleibung, die allein im Vordergrund des Interesses steht, verlassen 30 bis 50% der eingeführten Dosis unmittelbar nach der Injektion innerhalb 24 Stunden den Organismus, und zwar größtenteils in organischer, arsenhaltiger und arsenfreier Form; ein weiterer Teil wird in kontinuierlicher Ausscheidung in den nächsten drei bis fünf Tagen eliminiert. Der Rest wird von Zeit zu Zeit im Verlaufe von durchschnittlich drei bis fünf Monaten von den natürlichen Speichern, den inneren Organen, fast nur als anorganisches Arsen an das Blut und die Exkretionsorgane abgegeben.

Literatur.

- Abelin*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 33.
- Ahmann*, Serologische Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Med. Klin. Nr. 33, 1921.
- Almkvist*, Zur Frage von der Länge serologischer Latenzperioden bei Syphilis. Deutsche Zeitschr. 1915.
- Über die Bedeutung des Salvarsans und Neosalvarsans bei der Behandlung der Syphilis. Deutsche Wochenschr. 1913, Nr. 2 und Allmänna Svenska Läkartidningen 1913, Nr. 2.
- Alt*, Abhandlungen über Salvarsan, Bd. 1.
- Bayet*, Le Bull. Medical 1910.
- Benario*, Über die Schwankungen im Verlaufe der Nervensyphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 26.
- Diskussion zum Vortrag *Ehrlichs* auf der Naturforscherversammlung in Karlsruhe, September 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42.
- Über Neurorezidive nach Salvarsan und nach Quecksilber. Verlag *I. F. Lehmann*, München 1911.
- Beck*, Abhandlung über Salvarsan. Bd. 3.
- Blaschke*, Therapie der Gegenwart 1911.
- Bloch, Bruno*, Die Behandlung der Syphilis mit Bismutpräparaten. Klin. Wochenschr., Nr. 38, Jahrg. 1.
- Bering*, Über das Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 20.
- Zur Abortivbehandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 34, 1921.
- Über die Fortschritte in der Behandlung der Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 34.
- Boecker*, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experiment. Ther.

- Bornstein*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 3.
- Brauer*, In welcher Weise wirkt das Quecksilber bei der antiluetischen Behandlung auf den Ausfall der Seroreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 17.
- Bruck, Karl*, Zur Serodiagnose der Syphilis. Klin. Wochenschr. Nr. 33, 1. Jahrg.
- Die Serodiagnose der Syphilis. 1909, bei *Springer*.
- Salvarsanstatistik. Dermat. Zeitschr. 1918, Bd. XXVI.
- Buschke*, Berliner klin. Wochenschr. 1911.
- Syphilis in *Riekes* Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. bei *Fischer*, 1922, 7. Aufl.
- Cimbal*, Zur Reaktion des Nervensystems auf die Salvarsantherapie. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25.
- Citron*, *Ehrlichs* Syphilisheilmittel Salvarsan. Berliner Dermat. Gesellsch., Sitz. vom 8. und 22. November 1910. Dermat. Zeitschr. 1911, H. 2/3.
- Cohen, D. E.*, Vergleich der *Sachs-Georgischen* und *Wassermannschen* Reaktion. Nederland. tidschr. v. geneesch. Jg. 66, Nr. 17.
- Deselaers*, Wismutinjektionen in der Syphilistherapie mit Bismogenol Tosse. Dermat. Wochenschr. Bd. 57, Nr. 38.
- Dreyfus*, Silbersalvarsan bei luetischen Erkrankungen des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31.
- Drei Jahre Salvarsan bei Lues des Zentralnervensystems und bei Tabes. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10.
- Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40 bis 42.
- Eine weitere Vereinfachung meiner Trübungs-Flockungsreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 8.
- Dold*, Aufhebung der Reaktionsfähigkeit luischer Sera durch Formaldehyd. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 49.
- Dub*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 40.
- Duhot*, Annales de la Polikliniq. central. d. Brux.
- Mac. Donagh, I. E. R.*, The rationale of the Wassermannreaktion. Brit. journa. of. derm. a. syph. Bd. 34, Nr. 2. ref. im Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922, Bd. VI, 1.
- Venereal diseases as we see them to-day, Praetitioner, Bd. 108, Nr. 3.
- Ehrlich*, Abhandlung über Salvarsan, Bd. 1 bis 4, bei *Lehmann*, München.
- Eskuchen*, Zur Behandlung der Syphilis des Zentralnervensystems nach *Swist* und *Ellis*. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 45.
- Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 45.
- Fabry*, Die therapeutischen Erfolge der Sulfoxylatsalvarsanbehandlung bei Syphilis. Med. Klin. 1922, Nr. 22.
- Erfahrungen über Neosalvarsanbehandlung der Syphilis. Med. Klin. 1913, Nr. 51.
- Fabry und Jerzyki*, Über Kupierung initialer Syphilis mit Salvarsan. Med. Klin. 1912, Nr. 5.
- Finger*, Med. Wochenschr. 1911.
- Fischel*, Wiener klin. Wochenschr. 1913.
- Fischer*, Münch. med. Wochenschr. 1910.
- Fischer und Hoppe*, Abhandlung über Salvarsan von *P. Ehrlich* 1911, Bd. 1.
- Fischer und Zernik*, Berliner Klin. 1911, Nr. 34.
- Frieboes*, Dermat. Zeitschr. 1911.
- Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten 1921, 24.

- Fränkel und Grouven*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- Frei*, Archiv für Dermatologie und Syphilis 1921, Bd. 134.
- Gennerich*, Über die Syphilisbehandlung mit Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 3.
- Zur Salvarsanfrage. Die Naturwissenschaften 1914, Nr. 11.
- Umfrage über die Wirkung des Salvarsans auf die Syphilis. Med. Klin. 1910, Nr. 41, 43, 45.
- Beitrag zur Salvarsanbehandlung. Med. Klin. 1911, Nr. 5.
- Die Syphilis des Nervensystems. Ihre Ursachen und Behandlung. Berlin 1921, *Julius Springer*.
- Georgi, F.*, Zur Frage der Verwertbarkeit von Extraktsuspensionen zu sero-diagnostischen Zwecken. Klin. Wochenschr., Jahrg. 1, Nr. 39.
- Glück*, Abhandlungen über Salvarsan. Bd. 1.
- Greven, Karl*, Abhandlungen über Salvarsan. Von *P. Ehrlich*, p. 56.
- Grouven*, Abhandlungen über Salvarsan.
- Habermann*, Dermat. Zeitschr. 1915.
- Hesse*, Deutsche Dermat. Gesellschaft. 1921.
- Herxheimer und Reinke*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- Heuser*, Med. Klin. 1911, Nr. 15.
- Hoffmann, E.*, Ätiologie der Syphilis 1906 u. a.
- Med. Klin. 1910, Nr. 33.
- Hoppe, Ehrlichs* Syphilisheilmittel Salvarsan. Berliner Dermat. Gesellsch. Sitz. vom 8. und 22. November 1910. Dermat. Zeitschr. 1911, H. 2/3.
- Hügel, Ruette und Wolff*, Unsere bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
- Iversen*, Abhandlung über Salvarsan. Bd. 1.
- Jadassohn*, Erfahrungen an 133 Fällen. Zweite Wintersitzung des mediz.-pharm. Bezirksvereines Bern. Ref. Schweiz. Rundschau für Medizin 1910, Nr. 51.
- Umfrage über die Wirkung des Salvarsans auf die Syphilis. Med. Klin. 1910, Nr. 37 und 45.
- Die heilenden und schädigenden Wirkungen des Salvarsans. Klin. Wochenschr. Jahrg. 1, Nr. 24 und 25.
- Jaquet*, Annal. d. Dermat. 1911.
- Jessner*, Dermat. Vorträge f. Prakt. 1911.
- Jesionek*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 12.
- Klingmüller*, Abhandlung über Salvarsan. Bd. 2.
- Erfahrungen mit Salvarsan an 273 Fällen. Med. Gesellschaft zu Kiel, 3. November 1910. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 2.
- Unsere bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 41.
- Keining, E.*, Diskussion auf der 9. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie. Ref. im Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 89, H. 1/3.
- Krefting*, Ein sicherer Fall von Reinfectio syphilitica eines mit Salvarsan behandelten Patienten. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 31.

- Krzyształowicz*, Ref. Dermat. Zeitschr. 1911.
- Kötter*, Med. Klin. 1914. Nr. 19.
- Kyrle*, Münch. klin. Wochenschr. 1923.
- Med. Klin. 1914, Nr. 9.
- Welchen Wert hat die Liquorkontrolle bei Syphilis und wann soll sie durchgeführt werden. Wiener med. Wochenschr. 1920, Nr. 42.
- Lange*, Zur Kenntnis der Wassermannreaktion, insbesondere bei mit Salvarsan behandelten Luesfällen. Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 36.
- Über die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Dermat. Zeitschr. 1910, H. 7.
- Lacapère*, Quelques échecs des arsenobenzènes dans le traitement de la syphilis Bull. de la soc. franc. de dermat. et de syphilis 1922, Nr. 6.
- Lesser*, Zur Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Berliner Dermat. Gesellschaft. Sitz. vom 13. Dezember 1910. Dermat. Zeitschr. 1911, H. 2/3.
- Zur Wirkung und Anwendungsweise von Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 4.
- Levandowsky*, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912.
- Löb*, Abhandlung über Salvarsan. Bd. 1.
- Löhlein*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 16.
- Luis. M. Otero*, Das Natron-Kali-Wismuttartat. Anales de fac. de med. Bd. 7, Nr. 1/2.
- Marschalko*, Über Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34.
- Salvarsan und die Behandlung der Syphilis. Orovisi hetilap. 1910, Nr. 46 und Pester Med.-chirurg. Presse 1910, Nr. 50/51.
- Matzenauer*, Handbuch der Geschlechtskrankheiten 1916.
- Meinicke*, Präcipitierungsmethoden. Berliner klin. Wochenschr. 1917, Nr. 25; 1918, Nr. 4; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1918, Bd. 27.
- Meyer und Gottlieb*, Pharmakologie.
- Milian*, Über Salvarsan. Allg. Wiener med. Zeitschr. 1910, Nr. 49 bis 52.
- Réinfection syphilitique après traitement par le Neo-Sa. Bulletins et memoires de la Société medicale des hopitaux de Paris 1914, Nr. 23.
- Traitement de la syphilis par le Sa. Action-Polologie Librairie Baillière et fils. Paris 1914.
- Milian et Girauld*, La réactivation biologique de la réaction de Wassermann. Bull. et memoire de la Société medicale des hopitaux de Paris 1912, Nr. 38.
- Nork*, Syphilis und Menschenbehandlung. Dermat. Wochenschr. 1918, Nr. 24.
- Neisser*, in Festschrift, *Paul Ehrlich*. Jena 1914.
- Naegeli*, Das Silbersalvarsan und einige allgemeine Erörterungen über die Syphilis-therapie und -diagnostik. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 2.
- Nolten*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 36.
- Notthaft*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 13.
- Neufeld und Boecker*, Zeitschr. f. Immunität. 1914, Bd. 21.
- Nonne*, Syphilis und Nervensystem. Berlin 1921, Verlag von *S. Karger*.
- Pinkus*, Dermat. Zeitschr. 1911.
- Dermat. Zeitschr. 1912, Nr. 19.
- Pick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
- Oppenheimer*, Wiener klin. Wochenschr. 1923.
- Riebes*, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1914, Bd. CXVIII, H. 3.
- Arch. f. Dermat. u. Syph. 1913, p. 767.

- Rieke*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten bei *Fischer*, 7. Auflage, 1923.
- Rohrbach*, Münch. med. Wochenschr. 1912.
- Ritter*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 4, p. 159.
- Sachs, H.*, Betrachtungen über den serologischen Luesnachweis mittels Ausflockung. Zentralbl. f. Erg. d. Med. H. 3/4.
- Über Methoden und Modifikationen des serologischen Syphilisnachweises mittels Flockung. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 48, Nr. 27.
- Sachs und Georgi*, Präcipitierungsmethoden. Med. Klin. 1918, Nr. 33.
- Sandmann*, Dermat. Zeitschr. 1908.
- Sieburg*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1916, p. 53.
- Spiehoff*, Die Vorteile hochausgewerteter Wassermannreaktion für die Praxis. Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 69, Nr. 41.
- Scholz*, Die Salvarsanbehandlung der Syphilis und ihre Dauererfolge. Zeitschr. für ärztliche Fortbild. 1911, Nr. 9.
- Die Heilung der Syphilis durch kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 33.
- Scholz und Riebes*, Über die Heilung der Syphilis durch die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 30.
- Die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung der Syphilis. Dermat. Wochenschr. 1912, Nr. 24.
- Scholz und Kelch*, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1916, Bd. 123.
- Schottmüller*, Zur Behandlung der Spätlues, insbesondere der Aortitis luetica. Med. Klin. 1919, Nr. 7.
- Schiemann und Ishiura*, Zeitschr. f. Hygiene 1914, Bd. 77.
- Schreiber*, Abhandlung über Salvarsan, Bd. 1.
- Schreus und Holländer*, Klin. Wochenschr. 1922, p. 2089.
- Stühmer*, Zur Salvarsanfrage. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 17.
- Klinische Erfahrungen mit Neosalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.
- Stejskal*, Dermat. Wochenschr. 1919, Nr. 41.
- Treupel*, Dermat. med. Wochenschr. 1910.
- Dermat. Zeitschr. 15, Bd. XXII, H. 2.
- Tryb*, Monatsschrift für praktische Dermat., Bd. 52.
- Ullmann*, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912, Bd. CXIV, p. 511.
- Wassermann und Lange*, Serodiagnostik der Syphilis im *Kolle-Wassermannschen* Handb. d. pathogenen Mikroorganismen, 2. Auflage.
- Wassermann, Neisser und Bruck*, Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 19.
- Werner*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 3.
- Werther*, Meine bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 48.
- Über Abortivheilungen und Neurorezidive bei der modernen Syphilisbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 22.
- Wechselmann*, Abhandlung über Salvarsan. Bd. 2.
- Über eine Salvarsantherapie der Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 12.
- Über einen als Paralyse gedeuteten, durch Salvarsan geheilten Krankheitsfall. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 18.

Wechselmann und *Arnheim*, Deutsche med. Wochenschr. 1914.

Wolff und *Mulzer*, Lehrbuch der Hautkrankheiten 1914.

— Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten bei *Enke* 1914.

v. Zeissl, Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und Quecksilber. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 11.

— Bemerkungen zur Syphilispathologie und zur Heilwirkung des Salvarsans. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 10.

— Ein Fall gelungener Sterilisatio magna und durch Salvarsan-Merkur-Jodbehandlung günstig beeinflusste Syphilisfälle. Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 34.

Verlauf der Syphilis unter Salvarsantherapie.

Von **B. Spiethoff**, Jena.

Die Eigenart der Syphilis bedingt das Provisorische einer Darstellung ihres Verlaufes unter dem Heilmittel, das erst seit einem Jahrzehnt angewendet wird. Das Unfertige, das dieser Frage anhaftet, vergrößert sich im Maßstabe der Unfertigkeit der Behandlungsmethode. Und gerade dieser Punkt wird es mit sich bringen, daß manches, was heute bedeutungsvoll erscheint, später rein geschichtlichen Wert besitzen mag. Ferner, daß es zur Zeit nicht möglich ist, den Verlauf der Syphilis unter Salvarsan ohne Kritik der Kurmethode zu schildern, die ich heute noch als in der Entwicklung befindlich betrachten muß, und deren planvoller Ausbau noch bessere Dauererfolge sicher erwarten läßt.

Die Beobachtungen des Verlaufes der Syphilis unter Salvarsan lösen das Thema in einige wichtige Unterfragen auf: Monorezidiv der Haut und Schleimhaut, Neurorezidiv, Anomalien im Krankheitsverlauf, Frühtertiarismus, Frühtabes und -paralyse, Reinfektion, Heilung.

Sehr bald nach Anbruch der therapeutischen Neuzeit berichtet man über Besonderheiten im Verlauf der Syphilis. Nicht daß diese Beobachtungen etwas Neues sind, aber daß sie nach Salvarsan häufiger vorkommen oder vorkommen sollen, bedeutet die neue Tatsache. Sie werden als Solitärsekundäraffekt, Schanker redux, Monorezidiv, Neurorezidiv, frühzeitiger Tertiarismus, frühzeitige Paralyse und Tabes, Reinfektion beschrieben.

Unter Monorezidiv wird ein syphilitischer Vorgang verstanden, der sich aus einem Spirochätennest entwickelt und zu größerem Umfange in einem Organismus auswachsen kann, der im primären oder früh sekundären Stadium bis zur Sterilisatio fere completa oder Fastheilung behandelt ist. Einigkeit herrscht heute darüber, daß die verschiedenen Typen des Monorezidivs durch unzulängliche Behandlung bedingt sind. Die zu Beginn der Salvarsanära z. B. von *Ravaut* ausgesprochene Ansicht, daß eine zu starke Behandlung im sekundären Stadium die Anomalien im Verlaufe verursache, ist heute fallen gelassen. *Ehrlich* vergleicht das Auswachsen des Monoherdess mit dem Bilde von Bakterienkolonien auf der Platte: Je weniger, desto größer, je mehr, desto kleiner die einzelnen Herde. *Genmerich* geht von der Vorstellung aus, daß bei gewisser, aber für eine vollständige Sterilisation ungenügender Behandlung die allgemeine Infektion so zurückgedrängt sei, daß sie der Expansion eines Monorezidivs nicht genügend entgegen-

wirken könne; erst mit der folgenden abermaligen Ausbreitung der Infektion entstehe wieder das biologische, den Monoherd einengende Gegengewicht. Schon *Thalmann* erklärt in der Vorsalvarsanzzeit in ähnlicher Weise seine Solitärsekundäraffekte, die einem Primäraffekte sehr gleichen und von einer Reinfektion oft nicht zu unterscheiden sind. *Bettmann* ist der erste, der cutane Frührezidive besonderer Art nach Salvarsanbehandlung im primären oder frisch sekundären Stadium beschreibt. Als charakteristisch für diese Frührezidive hebt er hervor, daß sie sich auf eine geringe Zahl, selbst einen oder zwei Herde, beschränken, von erheblicher Größe sind (Riesenpapel) oder Herde gruppierter kleiner Papeln bilden und sich oft gegen Salvarsan und Hg refraktär erweisen.

Ein besonders typischer Fall ist der: Bei frischer sekundärer Lues erhält ein Patient Altsalvarsan 0·5 intramuskulär. Zwei Monate später treten an beiden Vorderarmen ungefähr symmetrisch angeordnet je zwei Herde auf, von denen der eine das Bild eines korymbiformen Syphilids zeigt, die anderen ungewöhnlich große Papeln von fast 2 cm Durchmesser sind.

Ähnliche Beobachtungen wie *Bettmann* verzeichnen auch *J. Desneux* und *B. Dujardin*. Wenn auch verschieden in der Form und abweichend in der Lokalisation, erkennt *Bettmann* doch den genetischen Zusammenhang seiner Frührezidive mit *Thalmanns* Solitäraffekten, ebenso wie *Friboes*, der richtig die gehäuften Reinfektionen, über die bald nach Aufnahme der Salvarsanbehandlung berichtet wird, als Rezidive im Sinne *Thalmanns* deutet. Unter den vier Beobachtungen *Friboes'* sind zwei wenig eindeutig, zwei sehr bezeichnend, so daß sie hier mitgeteilt seien.

In dem einen ist es ein primäraffektähnliches Gebilde an der Schulter, das nach Aussagen des Patienten früher als die an der Corona glandis befindlichen Papeln aufgetreten sein soll, etwa drei Monate nach einer Kalomelkur bei seronegativer Lues; besondere Drüsenschwellungen in den Achselhöhlen und am Halse fehlen, Wassermannreaktion negativ. Acht Tage nach einer Kalomelspritze tritt Roseola auf. Einen ähnlichen Verlauf nimmt ein anderer Fall, der im frischen sekundären Stadium zwei intramuskuläre Injektionen von Altsalvarsan 0·3 in dreiwöchigem Abstände erhalten hat. Der Solitärsekundäraffekt tritt drei Wochen später am linken Vorderarm auf bei positiver Wassermannreaktion; bald darnach Papeln am Scrotum und vier Wochen später Roseola.

Die Beobachtungen *Bettmanns* und *Friboes'* weichen vor allem in dreifacher Hinsicht ab: Bei *Bettmann* tragen die Efflorescenzen ausgesprochen papulösen Charakter, ein sklerotischer Grund fehlt, sie sind nicht von sekundären allgemeinen Erscheinungen gefolgt und erweisen sich gegen Salvarsan und Hg oft resistent. Bei *Friboes* zeigen die Herde sklerotischen Charakter, sind von sekundären allgemeinen Symptomen gefolgt und reagieren gut auf weitere spezifische Behandlung. Der von *Friboes* beschriebene Typus ist der häufigere und wird im allgemeinen, namentlich wenn die Sklerose am Genitale, Lippen oder Tonsillen sitzt, irrigerweise als Reinfektion angesehen.

Eine besondere Bedeutung gewinnt das Neurorezidiv. Es liegt noch heute im Brennpunkt des alten Streites, der um die neurotrope, neuro-

toxische Eigenschaft des Salvarsans geht. Da dem Neurorezidiv ein eigenes Kapitel in diesem Handbuche gewidmet ist, sei hier nur kurz auf diesen Punkt eingegangen.

Die luetische Natur des Neurorezidivs wird allgemein zugegeben, strittig ist nur die Pathogenese. Die einen halten das Neurorezidiv für einen Monoherd wie den Schanker redux, den Solitärsekundäraffekt, und erklären sich seine Entstehung etwa in der Weise, wie sie *Gennerich* am prägnantesten für die Genese aller Monoherde gibt. Die andere Partei nimmt einen durch die neurotoxische Quote geschaffenen *Locus minoris resistentiae* an, der die Entstehung und Ausdehnung der luetischen Infektion im Zentralnervensystem begünstigt. Den Beweis der Gegenpartei, daß das Neurorezidiv wie jeder Monoherd besonders häufig nach unzulänglicher Behandlung auftritt, sehen auch die Verfechter einer neurotoxischen Wirkung des Salvarsans als erbracht an. Und das ist das praktisch Wichtige, daß selbst von dieser Seite eine energische Salvarsanbehandlung als der sicherste Weg bezeichnet wird, das Neurorezidiv zu verhüten. *Delbanco* schließe ich mich an, wenn er sagt, daß die Erklärung des Neurorezidivs, wie sie z. B. *Gennerich* gibt, dem therapeutischen Handeln einen sicheren Boden bereitet und sich für die Praxis, für den weiteren Ausbau der Kurmethode außerordentlich fruchtbar erweist.

Als g e h e m m t e Syphilis sieht *L. Bory* seine Beobachtung an, bei der drei Jahre nach einer Kur bei Lues I. ein Schanker redux auftritt, dem vier Monate später ein zweiter Schanker redux und nach vier Wochen ein papulöses Exanthem folgt. Eine h i n a u s s c h i e b e n d e und v e r s c h l i m m e r n d e Wirkung des Salvarsans nehmen *Brales* und *Arion* in einigen Fällen an:

Eine frische Syphilis wird mit 15 intravenösen Salvarsaninjektionen behandelt, vier Jahre später (hinausschiebende Wirkung) tritt ein ausgedehnter Schub konfluierender Schleimhautplaques auf, die Hg geringer als gewöhnlich beeinflußt (verschlimmernde Wirkung). Ähnlich liegen die anderen Fälle dieser Autoren.

Die *Bettmannschen* Fälle ungewöhnlicher Rezidive im frischen Sekundärstadium führen zu den ausgebreiteten Exanthemen der Syphilis g r a v i s über.

Riecke stellt einen derartigen Fall mit papulo-pustulösem, zum Teil gruppiertem Syphilid, mit *Rupia syphilitica* und talergroßen nierenförmigen Geschwüren bei positiver Wassermannreaktion vor; die Frau hat sich fünf Monate vorher angesteckt, ist reichlich mit Hg, wenig mit Salvarsan behandelt, hat 20 Pfund unter der Kur abgenommen und erlitt noch unter ihr den Neuausbruch.

Eine eingehende Kritik der Behandlung ist nicht möglich, da das Hg-Präparat, die Hg-Menge, das Salvarsanpräparat und die Salvarsandosin nicht angegeben sind. Auffallend ist die große Gewichtsabnahme, welche auf das Konto des Hg zu setzen ist und die, wenn auch nicht das Rezidiv selbst, doch die Art des Neuausbruches verständlich macht.

Einen Fall mit zahlreichen über den Körper verbreiteten Geschwüren nach einer nißlungenen Abortivkur bei seronegativer Lues I beschreibt *Nollen*. Die Patientin

ist zweimal mit Silbersalvarsan gespritzt, ist dann ausgeblieben und erscheint sechs Wochen später mit dem Rezidiv. Der Rückfall selbst wird aus der ungenügenden Salvarsanmenge erklärlich.

Die schweren Formen nach Salvarsan sind doch zu selten, um diesen Ausnahmen eine allzu große Bedeutung beilegen zu können. Überdies ist es für mich sehr fraglich, ob dem Salvarsan eine bedingende Rolle zukommt, wie manche Autoren, namentlich nach mißlungener Abortivkur, annehmen. Das erhellt recht aus dem Gegensatz dieser seltenen Beobachtungen zu dem Schanker redux und den Neurorezidiven, die gerade wegen ihrer Zunahme nach Salvarsan in ein bedingtes Verhältnis zu dem neuen Heilmittel kommen.

Auf eine Häufung negativer Serumreaktion bei Rezidivlues nach Salvarsan in den letzten Jahren macht *Zimmern* aufmerksam. Außer der negativen Wassermannreaktion ist der schnelle Eintritt des Rückfalles nach beendeter Kur (vielfach schon 8 bis 14 Tage später) und der geringe weitere Einfluß spezifischer Mittel auf die Rezidive hervorzuheben, die in diesem Punkte den *Bettmannschen* Fällen gleichen.

Von den *Zimmernschen* neun Beobachtungen sind sechs mit Silbersalvarsan, zwei mit Neosalvarsan, eine mit dem *Linserschen* Gemisch behandelt. Fünf Fälle befinden sich bei Kurbeginn im seronegativen, ein Fall im seropositiven ersten Stadium, in einem Fall von Lues I ist Wassermannreaktion nicht angegeben, zwei Kranke haben schon sekundäre Zeichen. Drei Rezidive zeigen durch gruppenförmige oder serpiginöse Anordnung Spätcharakter, zwei von ihnen sind im primären Stadium behandelt.

Auch *Fischl* weist auf die Rückfälle bald nach oder noch während einer üblichen Salvarsan-Hg-Kur hin und meint, daß solche Fälle in der letzten Zeit (1920) gehäuft vorkommen. Besonders fällt an den fünf Beobachtungen *Fischls* auf, daß alle einen negativen Blut-Wassermann haben und der Liquor keine pathologischen Zeichen verrät. Das klinische Bild weist meist papulo-squamöse Effloreszenzen an Stamm und Extremitäten auf.

Ähnliche Beobachtungen wie *Fischl* konnte ich machen:

Erster Fall: 26jährige Patientin mit Primäraffekt und Roseola bei positiver Wassermannreaktion erhält in ansteigenden, mit 0·15 beginnenden, über 0·3, 0·45 bis 0·6 endenden Dosen im ganzen 1·35 Neosalvarsan. Nach dreiwöchiger Behandlung erscheinen zwei hypertrophische Papeln am Genitale und ein über den Körper verbreitetes kleinpapulöses Syphilid bei negativer Wassermannreaktion.

Zweiter Fall: 26jähriger Patient mit Roseola erhält von anderer Seite sieben Neosalvarsaninjektionen, die erste zu 0·3, sechs weitere zu 0·45 in achttägigem Abstände. Bei negativem Wassermann im Serum und Liquor treten später im Gesicht, an den Armen und am rechten Oberschenkel herdförmig oder circinär angeordnete lenticuläre Syphilide auf.

Der dritte Fall betrifft einen Tertiärluetiker, der mit Hautgummata bei positiver Reaktion in Behandlung tritt. Die Gummata heilen unter Neosalvarsan ab, die Wassermannreaktion wird negativ und doch bildet sich noch unter der Kur ein neues Gumma bei negativ bleibender Wassermannreaktion.

Im zweiten Fall, der im frühsekundären Stadium die Behandlung aufnimmt, hat das Frührezidiv Spätharakter. Die drei Fälle sind mit Neosalvarsan in ansteigenden Dosen vorbehandelt, sie werden durch spezifische Mittel leicht beeinflusst, dreimal ist die vorher positive Reaktion vor dem Neuausbruch negativ.

Nach *Fischl* liegen drei Möglichkeiten für einen derartigen Verlauf der Lues vor: Die Kondition liegt im Individuum selbst (maligne Lues); das Behandlungsmaß war zu gering; es liegt eine besondere Resistenz der Spirochäten vor. *Zimmern* neigt zu der Annahme, daß die salvarsanresistenten Spirochätenstämme infolge zu schwacher Behandlung während des Krieges zugenommen haben und zusammen mit dem Einfluß der zeitigen Unterernährung Schuld an den unter so eigenartigen Umständen blitzartig auftretenden Rezidiven seien. Von einer Zunahme salvarsanresistenter Stämme als Folge einer zehnjährigen starken Einwirkung des Mittels spricht *Oelze*. *Delbanco* wirft für die Beobachtungen in der Art von *Fischl-Zimmern* die Frage auf, ob nicht ein Zuviel des Salvarsans innerhalb zu kurzer Zeit den Kranken einverleibt ist, und ein solches Übermaß bei einem Mißerfolg der Abortivkur die natürliche Reaktionsfähigkeit des Zellprotoplasmas gestört habe. *Lutz* erklärt sich seine Salvarsanversager aus der Unfähigkeit der Zellen, das eingeführte Salvarsan in den aktiven Körper umzuformen. In einer kritischen Studie und unter Bereicherung der Kasuistik durch Fälle aus meiner Klinik geht *Menze* auf die Erklärungsversuche von *Fischl* und *Lutz* ein. Gegen *Lutz* hat *Menze* einzuwenden, daß es unwahrscheinlich sei, daß ein Organismus, der kurz vorher das Salvarsan noch zu verwerten weiß, plötzlich diese Fähigkeit verliert. Der Einwand erscheint mir nicht begründet. Es gibt genug Beispiele aus der Therapie für ein plötzliches Versagen eines eben noch wirksam gewesenen Mittels und die Wiederkehr seiner Wirkung nach Einschalten eines anderen Mittels oder einer Pause. Die von *Fischl* angenommene individuell bedingte Kondition käme, wie *Fischl* selbst sagt, nur für besondere Fälle in Betracht. Eine Salvarsan-Hg-Resistenz der Rezidivspirochäten will *Menze* nur gelten lassen, wenn man von der *Stühmerschen* Vorstellung ausgeht, daß der Rezidivstamm andere Eigenschaften als der Ausgangsstamm haben kann. Aber auch die Existenz arsenfester ektodermatropen, filtrierbarer Entwicklungsstufen der *Spirochaeta pallida* zieht *Menze* in Konkurrenz zu der Annahme erworbener einfacher Salvarsanresistenz.

Große praktische Bedeutung hat allein der Erklärungsversuch aus einer ungenügenden Behandlung. Die Schwäche einer Kur kann liegen in dem Präparat, in den einschleichenden kleinen Dosen (Fehlen des Ictus ther. max.), in der zu geringen Gesamtmenge und dem zu kurz bemessenen zeitlichen Ausmaß der Kur.

In den *Zimmernschen* Fällen liegen die Dinge nun nicht so einfach, daß alle Folgen auf unzulängliche Behandlung zurückzuführen sind. Ungenügend war die Behandlung zweifelsohne in allen *Zimmernschen* Fällen: Zu geringe Einzeldosis, die auch durch schnellere als achttägige Spritzen-

folge und durch Beigabe von Silber und Hg (Silbersalvarsan oder *Linser-Gemisch*) nicht ausgeglichen ist, und oft zu kurze Kurdauer.

Wären so die Rückfälle an sich durch das ungenügende Behandlungsmaß oder durch minderwertige Fabrikate zu erklären, so bedürfen doch manche ihrer Eigenheiten weiterer Deutung. Zunächst das Auftreten von Rückfällen, die dem Infektionszustand entsprechen, unter oder kurz nach der Kur. Dieses Vorkommnis ist verständlich, wenn man annimmt, daß es sich um Fälle handelt, denen die rasche Rezidivfolge an sich eigen und bei denen eine ungenügende Kur nicht imstande ist, Neuausbrüche zu verhüten. Der Verlauf unbehandelter frischer Lues zeigt nach meinen Beobachtungen zwei Typen: der eine mit geringer Rezidivneigung, bei dem anderen folgt schnell ein Rückfall dem anderen. Eine besondere Provokation durch die Behandlung anzunehmen, erscheint mir also nicht nötig. *Fischl* und *Menze* lehnen eine Provokation nach Art der *Herxheimerschen* Reaktion ab. Dagegen denkt *Menze* an eine Provokation latenter Spirochätenherde durch Toxine der an anderen Stellen zugrunde gegangenen Spirochäten.

Für eine Erklärung der negativen Seroreaktion in den fraglichen Fällen kommt nach *Delbanco* und *Zimmern* eine Störung der Reaktionsfähigkeit des Zellprotoplasmas in Betracht. Nur läßt sich nicht allgemein sagen, wie es *Delbanco* tut, daß dieser Zustand eintritt, wenn zuviel Salvarsan in zu kurzer Zeit eingegeben war. Aus eigener Beobachtung kenne ich nur Fälle, bei denen das Gegenteil klar vorliegt, bei denen also in ungenügender oder methodisch unrichtiger Weise mit Salvarsan behandelt ist, und, wie *Zimmern* sagt, die Unterernährung, oder, wie man allgemein ausdrücken kann, die durch die Ernährungsverhältnisse und Umwelteinflüsse der Kriegszeit geschaffene Neigung des Organismus zu Änderungen seiner Reaktionsart Schuld an den unter so eigenartigen Umständen auftretenden Rezidiven ist.

Anders aber bei den anomalen Rezidiven, d. h. solchen, die dem zeitlichen Stadium der Lues nicht entsprechen und vorausgeeilte sekundäre, spätsekundäre oder tertiäre Reaktionen sind.

Diese Erörterungen führen zu der Frage des Frühtertiarismus und der Frühparalyse und der Frühtabes. *Gennerich* nimmt an, daß in solchen Fällen durch die Behandlung ein zeitlich beschleunigtes Zugrundegehen der *Spirochaetae pallidae* herbeigeführt sei, daß dieser Eingriff in den Infektionszustand einen Anreiz für die Immunbildung abgegeben habe, dieser zeitlich antizipierte Immunzustand die abermalige Generalisierung der zurückgebliebenen Spirochäten verhindert, und die klinische Manifestation der *Spirochaeta pallida* bei gleichzeitig antizipierter hoher Allergie als Tertiarismus oder bei zurückgebliebener Allergie als sekundäre Spätluës auftritt. Zu dieser Form zählt *Gennerich* die cutanen, gruppierten, serpiginösen, auch ulcerösen papulösen Syphilide, die Mehrzahl der syphilitischen Gefäßveränderungen und die Tabes und Paralyse. *Bettmann* erwähnt

schon 1911 ein Rezidiv nach Salvarsan mit Spätcharakter (korymbiformes Syphilid) im frisch sekundären Stadium. Aus demselben Jahre stammt eine Mitteilung von *Wehner* über zwei derartige Fälle.

Gummöse Erscheinungen an der Mundschleimhaut elf Monate nach der Infektion und drei Monate nach einer intramuskulären Altsalvarsaninjektion, der zwei Schmierkuren vorangegangen sind; der andere Fall betrifft eine mit einer muskulären Altsalvarsaninjektion behandelte seronegative Primärlues, drei Wochen später folgt ein allgemeines papulöses Exanthem, daraufhin Hg und zwei Injektionen von Altsalvarsan 0·4, drei Monate später Gumma an der Zunge. *Gennerich* berichtet 1912 über zwei weitere Beobachtungen, Gumma an der Regenbogenhaut bei negativer Wassermannreaktion zehn Monate nach einer Hg-Kur, der vier Wochen später eine subcutane Altsalvarsan-0·4-Injektion folgt, im seronegativen Stadium. Im anderen Falle stellt sich eine umschriebene, offenbar gummöse Veränderung an der Aderhaut ein, nachdem im Roseolastadium eine verzelte Kalomel-Salvarsankur durchgeführt ist. *Jakob* erwähnt 1919 einen Fall von tödlich verlaufender gummöser Meningoencephalitis dreiviertel Jahr nach der Ansteckung, nachdem eine Abortivkur im primären Stadium mißlungen ist. Im achten *Zimmerschen* Falle trägt das Rezidiv tertiären Charakter.

Ich beobachtete drei Fälle von Tertiarismus im ersten Jahre nach der Infektion. Die Kranken sind im frühsekundären Stadium behandelt, die Kur ist methodisch nicht einwandfrei oder durch Zwischenfälle verzettelt durchgeführt. Zwei Fälle von Hauttertiarismus sah ich zwei Jahre nach Beendigung einer Kur, die im frühsekundären Stadium einsetzte und die ich heute als minderwertig bezeichne.

Sehr folgenschwer für das Schicksal des Salvarsans erschien zunächst die Mitteilung *Nonnes* über gehäuftes Vorkommen von Frühparalyse und -tabes und das ungünstige Ergebnis der Liquoruntersuchungen nach Salvarsanbehandlung, über das *Gennerich* und *Fleischmann* berichten konnten. *Gennerich* benutzt sein Material, um die Überlegenheit der endolumbalen Behandlung zu beweisen. *Nonne* wirft die Frage der Frühtabes und -paralyse mehr im Sinne der Heuristik und einer Verbesserung der Kurmethode auf als im Sinne einer Stellungnahme gegen das Salvarsan. Das geht aus den Worten *Nonnes* hervor: „Ein sicheres Urteil, inwieweit das Salvarsan den Ausbruch der Metalues zu verhindern imstande ist, läßt sich heute noch nicht fällen“, und weiter: „Die Gesamtzahl der Erkrankungen ist bisher zum mindesten nicht kleiner, aber auch nicht größer geworden. Sicher ist, daß die Hoffnung, die im Beginn der Salvarsanära gehegt wurde, durch die damaligen Dosen von Salvarsan die Lues so zu beeinflussen, daß Tabes und Paralyse eingeschränkt würden oder ganz verschwinden, sich nicht erfüllt hat. Es hat den Anschein, als würde die Inkubation kürzer usw.“

Gennerichs und *Fleischmanns* Liquorbefunde nach intra-venöser Applikation sind unbefriedigend. *Gennerich* findet unter den unbehandelten Lueskranken 59·5% pathologischen Liquor, unter den nur mit Hg behandelten 30% und unter den im frischen sekundären Stadium mit Hg und Salvarsan behandelten 84·7%. Nach *Gennerich* ist dieses Ergebnis

die Folge ungenügender und unzweckmäßiger Behandlung. Auch *Kohrs* aus der Kieler Hautklinik (*Klingmüller*) stellt fest, daß bei behandelten Luetikern der Prozentsatz mit pathologischem Liquor größer sei als bei unbehandelten, wenn ungenügend behandelt ist. Nach *Fleischmann* (*Nonne*) ist bei Behandelten, auch bei gut behandelten Sekundärluetikern, ein Ansteigen der Zahl der schwer Liquorbeschädigten zu beobachten. Wenn an einer anderen Stelle — bei der ulcerösen Lues — *Fleischmann* sagt: „Eine einmalige genügende Salvarsanbehandlung, d. h. eine Behandlung lediglich bis zum Verschwinden der Hauterscheinungen“ genügt nicht zur Assanierung des Liquors, sondern läßt die Zahl der Liquorkranken gegen die Hg-Behandelten ansteigen, so darf ich an der Güte der Kur, der die nach *Fleischmann* „gut behandelten Sekundärluiker“ unterworfen waren, zweifeln. Auch die Erklärung für die *Gennerichs*chen Befunde liegt in der Behandlungsmethode. Ich möchte über *Gennerichs* intravenöse Kuranordnung allgemein sagen, daß sie im Vergleich zu seiner endolumbalen nicht entwickelt ist, daß ihr vor allem der prolongierte Charakter fehlt, daß das Salvarsan im Verhältnis zum Hg nicht genügend führt. Ich kann mir das nur aus den militärischen Bedürfnissen erklären, die einer zielbewußten prolongierten Kur entgegenstanden. Und deshalb vertrete ich die Ansicht, daß sich die Liquorbefunde mit dem Ausbau der intravenösen Methode günstiger gestalten werden.

Von 56 Sekundärsyphilitikern, die ich am Ende der Kur punktiert habe, hat einer krankhaften Liquor und dieser nach einer nicht vollwertigen Kur. Die Liquorbefunde, die ich zwei Jahre nach Abschluß der Behandlung erhob, zeigen: Unter 17 Fällen, die im sekundären Stadium die Kur begonnen hatten, 15mal normalen Liquor, einmal zweifelhaft positive Phase 1 und tabesverdächtige Mastixkurve und einmal nur tabesverdächtige Mastixkurve; unter 17 Fällen, die im Spätstadium in Behandlung traten, einer alle Reaktionen positiv und einernur pathologische Mastixkurve.

Auch die Liquorkranken dieser Serie sind methodisch nicht einwandfrei behandelt. Da die pathologische Bedeutung zweifelhafter Mastixkurven durchaus nicht feststeht, weist also unter den letzten 34 Fällen nur einer einen sicheren pathologischen Liquor auf.

Ich hob schon hervor, daß gerade die *Gennerichs*che Erklärung der Monorezidive, der Neurorezidive eine praktisch fruchtbare Unterlage bildet. Daß *Nonne* die Abhängigkeit der Neurorezidive, der Frühparalyse und -tabes von der Art der Behandlung anerkennt, ist um so wichtiger, als seine Schüler, so wie *Buschke*, *Hirschl-Marburg*, *Luithlen*, *Gaucher*, *Mc Donagh* dem Salvarsan eine neurotroptoxische Eigenschaft zusprechen. Aber fast alle geben zu, daß der Reizeffekt am besten durch energische Behandlung ausgeglichen wird. Es ist auffallend, daß sich außer den *Nonnes*chen Angaben nur wenige zahlenmäßige Unterlagen für die Frühparalyse und -tabes finden. Sehr richtig bemerkt *Jadassohn*, daß es nicht einmal auffallend wäre, wenn bei den nur „unbehandelten“ Fällen Tabes und Paralyse zeitiger und häufiger aufträten. Aber weder das eine noch das andere beobachtet *Jadassohn*. Ähnlich urteilen *E. Hoffmann*, *Kromayer*, *Wechselmann*, denen ich mich anschließe.

Die Inkubation der fünf Frühtabesfälle von *Nonne* beträgt dreidreiviertel bis sechseinhalb Jahre, die seiner Frühparalysen zweidreiviertel bis achteinhalb Jahre. *Plaut* erwähnt einen Fall von Paralyse vier Jahre nach der Infektion, der im Frühstadium nur zwei Salvarsaninjektionen erhalten hat. *Gaucher* beobachtet eine Paralyse, die zehn Monate nach Beendigung einer aus sieben Salvarsaninjektionen bestehenden Kur ausbricht, die im primären, seronegativen Stadium durchgeführt, und eine Tabes im dritten Jahre der Erkrankung, die schlecht behandelt war. *Gennerich* berichtet über Metalues vier bis sechs Jahre nach der Ansteckung. *Krug* erwähnt drei Fälle von Frühparalyse dreiviertel bis sechs Jahre post infectionem. Unter dem Material *E. Hoffmanns* finden sich vereinzelte Fälle von Paralyse sieben bis acht Jahre post infectionem nach ungenügender Behandlung.

Nach *Strümpell* tritt die Tabes nach Salvarsanbehandlung nicht seltener als früher auf; auch relativ intensiv Behandelte erkranken an Tabes, so daß *Strümpell* den Einwand der ungenügenden Behandlung nicht gelten lassen will. *W. Krug* kommt an der Hand des Materials der Halleschen Nervenklinik (*Anton*) zu dem Schluß: Unzureichende Salvarsangaben bei ungenügender Vorbehandlung luetisch Infizierter beschleunigen den Eintritt der Späterkrankungen, während nach ausreichender Vorbehandlung spätere, wenn auch geringe Salvarsangaben das Bild der Paralyse milder gestalten. Sehr wichtig sind die Erfahrungen von *Bonhöffer*, der die Befürchtung *Nonnes*, daß nach Salvarsan Frühparalyse häufiger auftrete, nicht bestätigt. Salvarsanfällen mit kurzer Inkubation von drei bis fünf Jahren stellt *Bonhöffer* ähnlich verlaufende gegenüber, die nie mit Salvarsan behandelt sind. *Bonhöffer* meint, daß sich nach einer zehn- bis zwölfjährigen Salvarsanzeit der Einfluß auf die Zahl der Paralyse schon zeigen müsse und regt eine Statistik auf breiter Grundlage an. Bemerkenswert ist noch seine Angabe, daß die Zahl der Paralysen in den letzten Jahren von 13% auf 7% zurückgegangen ist.

Dasselbe Ergebnis haben die Erhebungen von *Pilcz* an der Wiener Irrenanstalt über die Jahre 1902 bis 1921. Der Höhepunkt der Paralyse war bei den Männern um 1908 mit 16·35 auf 10.000 der Wiener Bevölkerung im Alter von 30 bis 50 Jahren, bei den Frauen um 1908 bis 1912 mit 4·15 erreicht. Seitdem setzt ein Sinken ein, so daß im Jahre 1921 die Paralysefälle bei Männern auf 7·89, bei Frauen auf 2·6 fallen. Auch bei den Versicherten der großen deutschen Lebensversicherungsgesellschaften ist eine Zunahme von Paralyse-Todesfällen nicht festzustellen. In meinem Material findet sich kein Fall von Frühparalyse und Frühtabes, kein Anhaltspunkt für vermehrtes Auftreten von Paralyse und Tabes; die Erkrankungsfälle sind Schulbeispiele für das Auftreten von Paralyse nach gänzlich ungenügender Behandlung im Frühstadium.

Neben der effektvollen Einwirkung des Salvarsans auf die Krankheitszeichen ist das nicht seltene Auftreten eines neuen Primäraffektes in Fällen, deren „erste“ Infektion meist im frühesten Abschnitt mit Salvarsan behandelt ist, das zweite große Novum der neuen Therapie gewesen. Aus der Hg-Zeit hat man die Ansicht übernommen, daß die Reinfektion das einzige sichere Zeichen für eine ausgeheilte erste Infektion sei. Unwid ersprochen bleibt dieser Schluß aus einer echten Reinfektion nicht: *Walther Pick* will den Begriff Reinfektion durch Neuanksteckung ersetzt

wissen, da keine Untersuchungsmethode heute imstande sei, ein schlummerndes Spirochätennest auszuschließen, und Neuinfektionen mit typischem Verlauf bei Hauttertiarismus und Tabes zeigen, daß eine Reinfektion nicht an das Erlöschen der ersten Erkrankung gebunden ist. Gleichgültig, wie man sich zu diesem Einwande stellt, es bleibt die Tatsache bestehen, daß die gehäuften Re- oder Neuinfektionen eine Folge der Salvarsantherapie sind. Es unterliegt für mich zwar keinem Zweifel, daß viele der sogenannten Reinfektionen Monorezidive sind, aber trotzdem bleiben echte Reinfektionen in einer Zahl übrig, deren relative Größe im Vergleich zur Hg-Zeit eine neue Tatsache ist. Man bemühte sich, strenge Kriterien zu schaffen, welche Reinfektion und Schanker redux trennen sollten.

Rudolf Müller stellt die Forderungen im Jahre 1911 dahin zusammen: 1. Sicher durchgemachte Lues. 2. Die Affektion muß klinisch einer Sklerose entsprechen. 3. Ausbildung typischer Drüsenschwellung. 4. Auftreten von typischen Sekundärerscheinungen nach gewohnter Inkubationszeit. Auch in der *Wassermannschen* Reaktion sieht *M.* ein Hilfsmittel, das sich für die Reinfektion verwerten ließe, insofern eine zur Zeit des Auftretens der Sklerose negative, dann mit fortschreitender Zeit immer stärker positiv werdende Wassermannreaktion die Annahme einer Reinfektion wahrscheinlicher mache. Damit gibt *M.* im allgemeinen die Ansichten wieder, die schon vor der Salvarsanzeit anerkannt sind. Im selben Sinne äußert sich *Mentberger* 1913. Einige neue Gesichtspunkte fügt *Gennerich* 1913 hinzu: Er fordert, daß nach einer ausreichenden Behandlung keine Reste der ersten Infektion klinisch, serologisch oder im Liquor zutage getreten sein dürfen, und frische Infektionen, besonders Reinfektionen entweder einen normalen Liquor aufweisen oder nur solche Veränderungen, wie sie bei frischen Infektionen vorkommen. *Finger* u. a. lassen aber auch Fälle als Reinfektion gelten, die diesen strengen Forderungen nicht entsprechen: Sie werden von *Finger* als abortiv verlaufende Reinfektionen aufgefaßt. Wenn man bedenkt, daß auch nach Monorezidiven im Frühstadium allgemeine Sekundärerscheinungen auftreten, so läßt sich hieraus wie aus der abortiv verlaufenden Reinfektion die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit erkennen, stets Reinfektion von Monorezidiv zu trennen. Unter derartig unsicheren Verhältnissen wird die persönliche Note des Beobachters stets mit hineinspielen. So läßt *Finger* nur solche Fälle als Reinfektion gelten, die im seronegativen und unter der Kur seronegativ gebliebenen primären Stadium abortiv geheilt sind. *Müller* vertritt jetzt den gleichen Standpunkt, fordert nur noch, daß der zweite Primäraffekt nicht im Lymphbereich des ersten sitzt. Weniger enge Grenzen zieht *Mikrant*. *Paronnagian*, der nicht die Behandlung der ersten Infektion im seronegativen Stadium fordert, sondern nur von einer nach der ersten Infektion vollständig durchgeführten Salvarsankur spricht. In der Frage der Lokalisation des zweiten Primäraffektes stellt er sich auf den Standpunkt *Müllers*. *Brandweiner* betont ebenfalls die Unmöglichkeit, Monorezidive von Reinfektionen sicher zu unterscheiden, und hebt als wichtige Unterlage für die Annahme einer Reinfektion die Bedeutung des Zeitraumes zwischen Erstlings- und Reinfektion hervor. Der Intervall soll zwei bis drei Jahre ausmachen. Weiter muß die Vorgeschichte des Kranken verläßlich und die Reinfektion durch den Befund an der neuen Infektionsquelle gestützt sein. Den *Finger-Müllerschen* Gesichtspunkt, daß die erste Infektion im seronegativen Stadium abortiv geheilt sein soll, macht sich auch *Brandweiner* nicht zu eigen, verlangt aber, daß die zweite Infektion in Entwicklung und Ablauf einer ersten in jeder Hinsicht gleiche. Diese Forderung dürfte nicht oft erfüllt werden,

weil die meisten Fälle wieder im schankkrösen Stadium in die Hand des Arztes kommen, und dieser sich nur selten verstehen wird, bis zum möglichen Auftreten von weiteren Symptomen mit der Behandlung zu warten.

Es ist ein unmögliches Unterfangen, an der Hand der Angaben und Ansichten die mitgeteilten Reinfektionen zu überprüfen; das eine will ich nur wiederholen: Die als Reinfektion beschriebenen Fälle sind in der Mehrzahl keine Neuansteckung. Allein die Tatsache, daß die angeblich neue Infektion meist innerhalb der ersten Monate nach abgeschlossener Kur beobachtet, dagegen immer seltener wird, je mehr man sich von der ersten zeitlich entfernt, spricht für die Überlegung. Auch *Brandweiner* weist, es ist das schon gesagt, auf diesen Punkt mit aller Deutlichkeit hin. In demselben Sinne ist die Tatsache zu verwerten, daß die Zahl der Reinfektionen nach dem primären Stadium zu Zeiten schwächerer Behandlung wächst. Darauf hat *R. Müller* bereits 1916 hingewiesen und meine Beobachtungen bestätigen dies. Unterschreiben kann ich dem Grundsinn nach, was *Capelli* über die gehäuften und überstürzten Mitteilungen von Reinfektion sagt: „Jedenfalls sei es unrichtig, in dem Wunsche, möglichst viele und schnelle Heilungen zu verzeichnen, sich von der Anschauung hinreißen zu lassen, daß die Syphilis dreimal und öfter in den Organismus eintreten könne.“ Ich meine, daß diese Frage nicht allein theoretisches Interesse besitzt. Wer leicht Reinfektion annimmt, muß von der Wirksamkeit seiner Kurmethode überzeugt sein und kann sich nicht veranlaßt sehen, seine Methode zu ändern. Ganz im Gegensatz zu dem, der in den meisten Reinfektionen einen Schanker redux sieht und dadurch getrieben wird, seine Behandlungsart zu verbessern. Nach meiner Ansicht behandelt der am besten, der über die wenigsten „Reinfektionen“ und über die wenigsten „interessanten“ Fälle unter der Salvarsanbehandlung zu berichten hat.

Ein bestimmtes Zeitmaß zwischen den beiden Affekten für oder gegen eine Reinfektion zu verwerten, ist von verschiedenen Seiten vorgeschlagen.

Brandweiner fordert zwei bis drei Jahre Intervall, *E. Hoffmann* glaubt, daß bei einem Abstand von zwei Jahren und mehr ein neuer Primäraffekt wohl genügend sicher als Reinfektion angesprochen werden darf. *Gennerich* sieht die Rezidive meist früher als die Reinfektionen auftreten. Dagegen verharret *R. Müller* auf seinem abwägenden Standpunkte und hält selbst einen jahrelangen Intervall für nicht unbedingt beweisend. *P. Ravaut* ist ebenso skeptisch gegenüber den vielen Reinfektionen und sieht in ihnen meist Rezidive, auch wenn der neue Primäraffekt an einem vom ersten Schanker entfernt liegenden Körperteile vorkommt. Reinfektionen mit besonders langem Intervall geben aus der *Hoffmannschen* Klinik *E. Hoffmann* und *Mergelsberg* an, vier Jahre nach seropositiver Lues I; *Ernst Levin* drei Jahre nach seronegativer Lues I; *Bogdanow* drei Fälle mit einem vierjährigen Intervall, in allen Fällen folgen dem zweiten Primäraffekt sekundäre Erscheinungen. Acht Jahre nach der ersten Infektion (seronegative Lues I) sehen *Jeanselme* und *Burnier* einen zweiten Primäraffekt auftreten. *M. Zeissl* teilt eine Reinfektion mit, nachdem fünf Jahre vorher durch eine einzige muskuläre Altsalvarsaninjektion von 0·5 eine seropositive Lues I abortiv geheilt ist. Dem zweiten Primäraffekt folgt ein makulo-papulöses Syphilid. Auch *F. Lesser* beschreibt eine Abortivheilung einer seronegativen Primärlues durch

eine intramuskuläre Altsalvarsaninjektion mit folgender Reinfektion nach fünf Jahren. Reinfektion nach vier Jahren sieht *Hecht*.

Das Mißverhältnis der Anzahl der „Reinfektionen“ zu der Zahl von Kranken, die zwei Jahre und darüber nach der Abortivkur bei seronegativer Lues I beobachtet sind, kann man sich errechnen aus einer Enquete von *Rost*:

Almkvist konnte von 137 Kranken 41 zwei Jahre und darüber verfolgen und nimmt sechs Neuansteckungen an. *Boas*, der seiner Berechnung ausschließlich ein Material von 150 Fällen mit einer Mindestbeobachtungszeit von zwei Jahren zugrunde legt, hat nur über vier Reinfektionen zu berichten; dagegen beobachtet *Brock* bei einem Ausgangsmaterial von 97 nur sechs Fälle zwei Jahre und darüber und verzeichnet sechs Reinfektionen. *Erich Hoffmann* nur 19 längere Beobachtungen unter 91 Fällen und vier Reinfektionen, *Jadassohn* fünf Dauerbeobachtungen unter 72 und fünf Neuansteckungen; *v. Zumbusch* acht längere Beobachtungen bei einer Gesamtzahl von 52 und fünf zweite Infektionen, *Ullmann* beobachtet von 81 Fällen 77 bis zu einem Jahre, drei bis zu zwei Jahren und nur einen Fall länger und stellt vier Reinfektionen fest. Daß die Mehrzahl von „zweiten Infektionen“ nach seronegativer Lues I auftritt, geht auch aus der *Rosts*chen Zusammenstellung hervor; 3,5% Reinfektionen bei seronegativen Primäraffekten, etwas über 1% bei seropositiver Lues I. Gegenüber diesen Zahlen bei Lues I treten die Reinfektionen bei der sekundären Lues, wobei ich der üblichen Stadieneinteilung folge, sehr zurück. Man könnte darin einen Beweis für die geringeren Heilungsaussichten bei vorgeschrittener Infektion sehen, meinen Erfahrungen nach stehen aber die bei Lues II erzielten Erfolge nicht im gleichen Mißverhältnis wie die Zahl der „Reinfektionen“. Indirekt schließe ich daraus, daß ein großer Teil der bei Lues I beobachteten Reinfektionen Rückfälle sind, die bei der Sterilisatio fere completa in der zeitigen Reaktionsart des Gewebes als schankröse Gebilde auftreten, während im sekundären Abschnitt unter gleichen Verhältnissen die Rezidive im allgemeinen eben sekundäre Formen zeigen. Unter anderem teilt *Gennerich* schon 1913 vier Fälle von Reinfektionen nach dem sekundären Stadium der ersten Infektion mit. Die Deutung ist mir unwahrscheinlich. *Brandweiner* hebt die Seltenheit primäraffektähnlicher Gebilde nach sekundärer Lues hervor und läßt in sechs eigenen Beobachtungen unentschieden, ob es sich um Neuansteckung oder Schanker redux (Monorezidiv) handelt. *Clement* berichtet über einen Fall, der neun Monate nach der Kur Sklerose am Penis mit Spirochäten und positiver Wassermannreaktion bekommt, und fügt hinzu, daß der Penis früher nie Sitz eines Primäraffektes war, also eine Sclerosis redux daher ausgeschlossen ist; nach *C.* handelt es sich entweder um Re- oder Superinfektion. Seltene Fälle stellen sogenannte Re- oder Neuinfektionen bei tertiärer Lues, Paralyse oder Tabes dar, die unter dem Bilde eines typischen Schankers mit Drüsenschwellung und eventuell allgemeinem Exanthem verlaufen. Ich verfüge über eine Beobachtung. Es handelt sich um eine Frau, die vor zwei Jahren an tertiären Schleimhaut- und Augenerkrankungen reichlich mit Salvarsan behandelt worden ist und bei der nach einem Verkehr ein Ulcus mixtum am Genitale mit Scleradenitis indolens in inguine auftritt; sehr zahlreiche Spirochaetae pallidae neben Streptobazillen im Ulcus, Wassermann positiv. Die Anwesenheit zahlreicher Spirochäten im Ulcus spricht für Neuansteckung und schließt einen Pseudoschanker bei tertiärer Lues im Anschluß an eine Provokation durch Streptobazilleninfektion aus.

Einen besonderen Typus echter Reinfektion stellen die Ehemänner dar, die sich bei ihrer Frau reinfizieren. Der Vorgang spielt sich so ab, daß

der Mann meist im primären Stadium abortiv geheilt wird, ohne die von ihm angesteckte Frau der Behandlung zuzuführen. Die Lues bei der Frau ist inzwischen meist ins sekundäre Stadium getreten, und Papeln am Genitale vermitteln bald die abermalige Infektion des Mannes. Diese Fälle beobachtet jeder Kliniker, und viele sind beschrieben. Ob es sich in einem solchen Falle um Reinfektion oder Schanker redux handelt, müssen die Begleitumstände entscheiden. Trotz des kurzen Intervalls, der zwischen den beiden Affekten zu sein pflegt, spricht es für Reinfektion, wenn die erste Ansteckung in einer Weise behandelt ist, bei der nachweisbar sonst frühzeitige zweite Primäraffekte zu den größten Seltenheiten gehören. Damit würde sich auch die Frage der Superinfektion erledigen. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß die Häufigkeit der sogenannten Reinfektion im umgekehrten Verhältnis zur Güte der Behandlung steht. Diesen ehelichen Typus der Reinfektion sah ich früher häufiger; es ist dies bei meinem Material keineswegs darauf zurückzuführen, daß jetzt besser behandelt wird, es sich also meist nicht um Reinfektion gehandelt hat, sondern darauf, daß die Ehefrauen strenger beobachtet und energischer herangezogen werden.

Der Begriff Heilung ist in der Pathologie der Lues ein heißumstrittenes Kapitel und für vielerlei Fragen der Praxis doch so bedeutungsschwer, daß Versuche, Kriterien der Heilung wenigstens für die praktischen Bedürfnisse zu schaffen, verständlich erscheinen. Da die Reinfektion oder Reinfektionsmöglichkeit für den Einzelfall als Maßstab der Heilung nicht in Frage kommt, bleibt nur das Zeitmaß völliger Symptomlosigkeit übrig. Die Anforderungen der einzelnen Therapeuten in dieser Hinsicht weichen erheblich untereinander ab.

Stimpsonn nimmt einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit einer Heilung an, wenn durch die Kur die Wassermannreaktion negativ geworden und ohne weitere Therapie ein Jahr negativ geblieben ist. *Nils Rodin* schließt aus seinen Erfahrungen, daß die Rückfälle der Frühluës (Lues I und Lues II) innerhalb der ersten 16 Monate nach der Kur auftreten und unter der länger als 16 Monate beobachteten kein Rezidiv zu verzeichnen war, auf eine gewisse Heilungswahrscheinlichkeit, wenn 16 Monate nach Beendigung der Kur Symptomlosigkeit besteht. *Glick*, der eine Abortivheilung auch im sekundären und tertiären Stadium für möglich hält, will nur eine zwei- bis dreijährige Beobachtungszeit gelten lassen. *E. Hoffmann* hält sich für berechtigt, Frühsyphilis einschließlich der frischen sekundären Lues mit größter Wahrscheinlichkeit als geheilt anzusehen, wenn zwei bis drei Jahre nach der Kur, zumal nach einer Provokation von 0.3 Natrium- oder Neosalvarsan keine Erscheinungen (im weitesten Sinne des Wortes) auftreten. Dieser Ansicht schließe ich mich an. *Hecht* sagt, die Heilung der Syphilis kann bei negativem Ausfall der provokatorischen Salvarsaninjektion auf Blut und Liquor angenommen werden, wenn bei mindestens dreijähriger regelmäßiger Beobachtung nie ein Rezidiv oder nie positiver Wassermann auftritt. Für den besonderen Fall der Abortivbehandlung von Lues I nimmt *Hecht* bei neunmonatigem Freibleiben von irgendwelchen Symptomen mit großer Wahrscheinlichkeit einen Dauererfolg an. *Rille* fordert durchschnittlich vier bis fünf Jahre Rezidivfreiheit. In einer Aussprache der Französischen Gesellschaft für Dermatologie und Syphiligraphie wird eine zehnjährige Beobachtungszeit normiert.

Als Beispiel eines *Spätrezidivs* einer Lues, die unter den denkbar besten Umständen behandelt ist, führe ich zwei Beobachtungen von *Boas* an, der zwei Rezidive sekundärer Art nach zweieinviertel und drei Jahren einer seronegativ abortiv behandelten primären Lues mitteilt; er erwähnt einen Fall von *Almkvist*, in dem nach fünfjähriger serologischer Latenz ein klinisches und serologisches Rezidiv ausbricht; *Björling* sieht einen Fall rezidivieren, der fünf Jahre lang klinisch und serologisch symptomfrei war. Gelegentlich beobachtete Ausnahmen, in denen nach wesentlich längerem freien Intervall, d. h. über drei Jahre, plötzlich Rückfälle auftreten, können für besondere Fragen des Lebens (z. B. Heiratserlaubnis) keinen maßgebenden Einfluß auf die Zeitabmessung haben, die aus praktischen Gründen eben begrenzt sein muß und für die nur der weit nach oben gefaßte Durchschnitt in Betracht kommt. Deshalb bedeuten meines Erachtens die Warnungen von *Leven* und *Meirowsky*, daß selbst jahrelange klinische und serologische Symptomfreiheit keine Heilung gewährleistet, für die Praxis gar nichts. Den Ausnahmefällen wird die vorsichtige Fassung von *E. Hoffmann* durchaus gerecht. Der Widerspruch der Ansichten erklärt sich dadurch, daß jeder Therapeut nach seinen Erfahrungen das Zeitmaß bestimmt, nach dem mit großer Wahrscheinlichkeit ein weiterer symptomloser Verlauf zu erwarten ist. Da die Behandlungsmethoden und die Behandlungserfolge sehr voneinander abweichen, wird auch das geforderte Zeitmaß sehr verschieden sein. Einen Anhaltspunkt wird man aus der Zeit gewinnen, innerhalb welcher die Rezidive aufzutreten pflegen, wobei extrem große Intervalle zwischen Abschluß der Behandlung und Auftreten eines Rezidivs praktisch unberücksichtigt bleiben dürfen. Genaue Erhebungen an einem lange und gut beobachteten Material liegen in sehr beschränkter Zahl vor. Der Krieg hat auf die Beobachtungsmöglichkeit vernichtend eingewirkt; viele Kranke sind jahrelang der Nachschau entzogen und kehrten nach dem Kriege — von den Gefallenen zu schweigen — nicht wieder an den Ort, nicht einmal in die Provinz zurück. Dadurch ist selbst die Aussicht geraubt, die Patienten mit Hilfe der Landesversicherungsanstalten ausfindig zu machen. Ein anderer Grund für die Schwierigkeiten, brauchbares statistisches Material über Dauererfolge zu gewinnen, liegt an der meist noch nicht genügend ausgebauten oder benutzten Organisation der Überwachung. Durch die Beratungsstellen ist der Weg in eine bessere Zukunft in dieser Hinsicht angebahnt. Was hier noch zu leisten ist, läßt sich aus einer Übersicht von *Rost* über die Abortivbehandlung errechnen. Von 2993 Syphilitikern des ersten Stadiums sind nur 682 (etwa 23%) zwei und mehr Jahre beobachtet, das ist eine Zeit, die nicht einmal als Mindestmaß für einen an Heilung grenzenden Dauererfolg angesehen wird. Selbst dieser bescheidene Prozentsatz ist nur dank der unverhältnismäßig großen Zahl von Dauerbeobachtungen eines Therapeuten — von *Boas* — zu errechnen, der ausschließlich ein mindestens zwei Jahre kontrolliertes Material seiner Statistik zugrunde legt. Zieht man *Boas'* Zahlen ab, so bleiben nur 14% übrig. Legt man — lediglich für diesen Zweck — als Maßstab für eine wahrscheinliche Heilung einen mindestens zweijährigen symptom-

freien Verlauf nach beendeter Kur an, so ergibt sich einschließlich der Fälle von *Boas* ein Prozentsatz von 89 bei seronegativer, ein Satz von 83 bei seropositiver Primärlues. Diese Erfolge sind mit einer Kur erzielt, die in den Einzelheiten außerordentlich abweicht; meist ist mit Salvarsan auch Hg gegeben. Nach *P. Ravaut* gelingt die Abortivheilung im seronegativen Stadium fast stets. Versager beruhen nach ihm einzig auf falscher Methode; auch im seropositiven Stadium der Lues I führt nach *R.* Abortivkur noch regelmäßig zum Erfolg, wenn zugleich eine Lokalbehandlung des Schankers stattgefunden hat und dieser noch nicht länger als zwölf Tage besteht. *Fritz Lesser* erzielt bei seronegativem Primäraffekt in fast 100% Abortivheilung durch Salvarsan allein, bei seropositivem Primäraffekt auch nahezu 100% in den Fällen, in denen es gelingt, die Wassermannreaktion durch Salvarsan negativ zu gestalten und in denen darüber hinaus noch drei Sicherheitsinjektionen verabreicht werden. Im Stadium der Roseola heilt *F. Lesser* noch 92% abortiv, unter denselben Bedingungen; in den späteren Stadien gelingt die Abortivkur nur selten. Unter den *Lesserschen* Fällen hebe ich eine Abortivheilung bei seronegativer primärer Lues durch eine Injektion von 0·5 Altsalvarsan bei achtjähriger und ein gleiches Ergebnis nach zwei intravenösen Injektionen von 0·4 Altsalvarsan bei sechsjähriger Beobachtung hervor. Zu beanstanden ist an diesen Berichten, daß die Zahl der Nachuntersuchungen eine sehr geringe ist und zwischen den Nachschauterminen eine Pause von sechs bis sieben Jahren liegt. Dadurch verlieren die Fälle etwas an Beweiskraft, daß nicht doch inzwischen — später spontan wieder abklingende — Serorezidive vorhanden waren und die Infektion geheilt ist und nicht nur schlummert. Die bei *Lesser* fehlende Liquorkontrolle möchte ich erst in zweiter Linie beanstanden; bei primärer Lues, namentlich seronegativer, hat sie praktisch wenig Bedeutung, da mit histologischen Meningorezidiven bei einem brüsken Angriff gegen die Spirochäten nicht gerechnet zu werden braucht, wenn Blutwassermann negativ bleibt und klinische Rezidive nicht hervortreten. An sich halte ich es für möglich, daß bei frischen Infektionen eine Abortivheilung nach ein bis zwei größeren Salvarsangaben erfolgen kann und möchte deshalb diesen *Lesserschen* Beobachtungen nicht so schroff jede Beweiskraft absprechen, wie das von anderer Seite geschehen ist.

Arning erzielt bei seronegativer Lues I fast 100%, bei seropositiver etwa 60% Heilung nach der ersten Kur. *Jersild* berechnet nach Silbersalvarsan bei seronegativem Primäraffekt 5·7% Mißerfolge, bei seropositiver Lues II 15 bis 16%; dem stellt er die Zahl von 80% Rezidiven bei ausschließlicher Hg-Behandlung gegenüber. *Scholtz* hat bessere Erfolge bei Privatpatienten als bei poliklinischen Patienten, eine Feststellung, die meinen Erfahrungen entgegengesetzt ist. Bei der sehr ausgebauten Organisation der Behandlung der Syphiliskranken in Thüringen, deren Schöpfer und Träger die Landesversicherungsanstalt und die Hautklinik Jena sind, bestehen weit größere Möglichkeiten, die Versicherungspflichtigen, also meist klinisch oder poliklinisch Behandelte, zu einer regelmäßigen Kur und Beobachtung anzuhalten als die Privatpatienten, bei denen ich — andere weisen auch darauf hin — oft eine erschreckend große Leichtfertigkeit feststellen muß. In der Privatklientel sieht *Scholtz* bei Lues I keine Rezidive unter 44 Fällen, von denen sechs zwischen drei und sechs

Monaten, neun zwischen zwei und dreieinhalb Jahren beobachtet sind. Bei sekundärer Lues treten in 10% der Fälle Rückfälle auf; diese Gruppe umfaßt 109 Privatkranke, in denen sich 19 auf eine Beobachtung von drei bis sechs Monaten, 22 auf eine von sechs bis zwölf Monaten, 49 von ein bis zwei Jahren und acht von zwei bis dreieinhalb Jahren verteilen. Bei poliklinischen Patienten wurden bei Lues I 15%, bei sekundärer Lues 20% innerhalb von ein bis dreieinhalb Jahren rückfällig. Die Erfolge werden nach einmaliger sinngemäßer Anwendung der *Scholtz*schen Kur erzielt. *Thibierge* hält die seronegative Lues I durch einmalige Hg-Salvarsankur für heilbar und verspricht sich auch bei positiver Lues I denselben Erfolg durch mehrere kombinierte Kuren. *Nollen* konnte 100% von seronegativer Lues I durch Silbersalvarsan abortiv heilen bei einer Beobachtungszeit von ein bis eindreiviertel Jahren; geringer ist nach ihm der Erfolg einer Abortivkur bei seropositiver Lues I. Aus der *Hoffmann*schen Klinik fassen *Habermann* und *Sinn* ihre Erfahrungen dahin zusammen: Die Tatsache, daß bei dem genannten Zweikurensystem (Salvarsan-Hg-Kur) bisher kein Fall von seropositiver Lues I oder frischer sekundärer Lues selbst bei jahrelanger Beobachtung irgendwelche Rezidivsymptome gezeigt hat, erscheint jedenfalls größter Beachtung wert. *E. Hoffmann* meint, daß ein nicht später als neun Wochen post infectionem in Behandlung genommener Fall von seropositiver Lues I nur dann nach einer starken Hg-Salvarsankur rückfällig wird, wenn es sich um einen Fall mit verspätetem Sekundärsymptom handelt. Jedenfalls hält er ein Mißlingen einer kräftigen Abortivkur bei positiver Lues I für eine Ausnahme. *Krefting* behandelt nur mit Salvarsan und erzielt bei seronegativer Lues I unter jahrelanger Kontrolle in allen Fällen Rezidivfreiheit und auch bei seropositiver Lues I ein fast annähernd gleiches Ergebnis. Meine Erfahrungen gehen dahin, daß bei seronegativer und seropositiver Primärlues eine an 100% grenzende Heilung durch eine Kur zu erzielen ist, unter der Voraussetzung, daß der Ictus th. m. des Salvarsans ausgenutzt, die Kur dem Charakter des Falles entsprechend ausgedehnt wird und die Serumreaktion genügend fein ist. Dabei verwende ich bei seronegativer Primärlues Salvarsan allein, bei seropositiver Lues I daneben ein anderes Mittel. Selbst ein so vorsichtiger Beurteiler wie *Buschke* erkennt den Wert des Salvarsans für die Abortivheilung der primären Lues an, wenn er auch daran zweifelt, daß sie so häufig gelingt, wie von den meisten Therapeuten angenommen wird. Auf ähnlichem Standpunkt steht *Meirowsky*.

Wir sehen, daß sich die Mehrzahl der Therapeuten zu einer optimistischen Auffassung für berechtigt hält. Wir sehen ferner, daß die Hoffnung vollberechtigt ist, durch Ausbau der Erkennungs- und Behandlungsmethode nicht nur die gelegentlichen Versager bei der primären Lues immer seltener werden zu lassen, sondern auch die Aussichten bei den späteren Stadien günstiger zu gestalten. Neben der Dosierungsfrage des Salvarsans, namentlich der ersten großen Dosis, gewinnt auch die Verfeinerung der Serumreaktion an Wichtigkeit. Mancher Mißerfolg bei der Abortivkur ist wohl allein darauf zurückzuführen, daß die Infektion weiter fortgeschritten ist, als man nach der Original-Wassermannreaktion vermutet, und manche Serumreaktion unter der Kur doch nicht negativ ist, wie nach der Originalmethode angenommen werden muß. In beiden Fällen wäre dann in der Unterbehandlung die Ursache für den Mißerfolg zu suchen. Die meisten glauben an das Salvarsan und halten den Skeptizismus von *Strümpell* gegen den Wert des Salvarsans für den Endverlauf der Lues nicht für begründet. Und ebensowenig erschüttert unsere Zuversicht die Äußerung von *Wm. P. Cunningham* in seinem Auf-

sätze: Lues — die Unheilbare, daß selbst nach den kräftigsten Salvarsankuren Tabes und Paralyse eintreten. Das sind allgemeine Behauptungen von sehr relativem Wert. Und wenn der große Pessimist *J. R. Mc Donagh* sagt, daß trotz aller Laboratorien, Gesundheitskommissionen in 10, 20, 30 Jahren nicht weniger Erkrankungen an Lues vorkommen werden als jetzt, so wäre das Salvarsan daran sicherlich nicht schuld, wohl aber die Ärzte, die mit dem Heilmittel nichts Großes zu schaffen vermögen, und die Kranken, die sich der nötigen Behandlung entziehen.

Literatur.

- Bettmann*, Über cutane Frührezidive der Syphilis nach Salvarsanbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 10.
- Boas*, Zwei Fälle von Reinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 47.
- Bogdanow*, Drei Fälle von syphilitischer Reinfektion. Ref. in Derm. Wochenschr. 1919, Nr. 27, S. 440.
- Bonhöffer*, Salvarsan-Aussprache in der Berliner klinischen Gesellschaft. Ref. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7.
- Borg*, Gehemmte Syphilis. Journ. de Méd. de Paris 1919, Nr. 5.
- Bralez und Arion*, Hinausschiebende und verschlimmernde Wirkung des Salvarsans auf die Symptome der Syphilis. Ann. des Mal. vénér. 1916, Nr. 1. Ref. Derm. Wochenschr. 1916, Nr. 40, S. 953.
- Brandweiner*, Behandlung recenter Lues. Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 26 bis 28.
- Buschke*, Diskussion zur Frage Lues und Liquor. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hamburg 1921. Diskussion i. d. Berl. Derm. Ges. vom 11. April 1921.
- Die Stellungnahme des praktischen Arztes zur modernen Diagnose und Therapie der Syphilis. Med. Klin. 1921, Nr. 27, 28.
- Diskussion i. d. Berl. Derm. Ges. vom 10. Jänner 1922.
- Capelli*, Sifilide secondaria tardiva e reinfezione. Giorn. ital. d. malatt. vener. e de pelle. Bd. 62. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., S. 587.
- Clément*, Bull. de la soc. franç. de dermat. et de syph. 1921, Nr. 3.
- Citron*, Die Syphilis. Erschienen in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von *Kraus-Brugsch*.
- Cunningham*, Lues, die unheilbare. New York med. Record. Ref. Derm. Wochenschr. 1914, S. 1216.
- Delbanco-Zimmern*, Zum Silbersalvarsan und zur Biologie der menschlichen Syphilis. Med. Klin. 1920, Nr. 15.
- Delbanco*, Zur Häufung negativer Serunreaktionen bei sekundärer Lues. Med. Klin. 1921, Nr. 16.
- Desneux und Dujardin*, Über Abweichungen im Verlauf der Syphilis nach Anwendung von Salvarsan. Ref.
- Duhot*, Le traitement abortif de la syph. au stade primaire séronegatif. Rev. belge d'urolog. et de dermat.-syph. 1921, Nr. 3.
- Ehrlich*, Abhandlungen über Salvarsan. Bd. I. Schlußbemerkungen. *Lehmann*, München.

- Finger*, Die allgemeine Pathologie der Syphilis im Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Herausgegeben von *Finger, Jadassohn, Ehrmann, Gross*. 1912, Bd. II.
- Die Syphilistherapie des praktischen Arztes. Wiener med. Wochenschr. 1921, Nr. 1.
 - Diskussion zur Frage Lues und Liquor. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Hamburg, 1921.
 - Bemerkungen zu *Gennerichs* Broschüre „Syphilis des Zentralnervensystems“. Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 4.
 - Abortivbehandlung und Reinfektion. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 129.
 - Über moderne Syphilistherapie. Med. Klin. 1922, Nr. 12.
- Fischl*, Über Luesrezidive während oder knapp nach der üblichen kombinierten Salvarsan-Hg-Behandlung. Wiener med. Wochenschr. 1920, 30/31.
- Fleischmann*, Das Verhalten des Liquor spin. bei den verschiedenen Stadien und Formen nichtbehandelter Syphilis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921, Bd. 70.
- Friboes*, Pseudoprimäraffekte nach intensiver Behandlung im Frühstadium der Syphilis. Derm. Zeitschr. 1911, Bd. 182.
- Gaucher*, Sur l'apparition précoce des lésions nerveuses graves syphilit. après le traitement de Salvarsan. Ann. des Mal. ven., Februar 1916.
- Gennerich*, Frühzeitiger Tertiarismus unter Salvarsan. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 25 bis 27.
- Die Behandlung der Geschlechtskrankheiten in Abhandlungen über Salvarsan, Bd. III, *Lehmann*, München, und Münch. med. Wochenschr. 1912, 36.
 - Weitere Beiträge zur Reinfectio syphilitica nach Salvarsan und zur Biologie der humanen Syphilis. Abhandlungen über Salvarsan, Bd. IV, *Lehmann*, München.
 - Syphilis des Zentralnervensystems. *Springer*, 1921.
 - Diskussion zur Frage Lues und Liquor. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hamburg, 1921.
- Glick*, Über die Abortivbehandlung der Syphilis. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Bd. II, S. 377.
- Habermann und Sinn*, Wie ist die radikale Frühheilung der seropositiven Primär- und frisch sekundären Syphilis am sichersten erreichbar? Derm. Zeitschr. 1920, Bd. 29.
- Hecht*, Zehn Jahre Abortivheilung der Syphilis. Derm. Wochenschr. 1921, Nr. 5.
- Heuvel, G. C.* Die Ergebnisse der heutigen Luesbehandlung. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. IV, S. 286.
- Hirschl-Marburg* in Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Herausgegeben von *Finger* u. a., Bd. III, Teil 2.
- Hoffmann E*, Vermag kräftige Frühbehandlung der Syphilis mit Salvarsan und Hg Erkrankungen des Nervensystems zu verhüten? Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 60, 1. bis 3. Heft.
- Grundsätze und Erfahrungen über die Frühheilung frischer Syphilis. Therapie der Gegenwart 1922.
- Hoffmann E. und Mergelsberg*, Zehn Jahre Salvarsantherapie an der Bonner Hautklinik. Derm. Zeitschr. 1922, Bd. 35.
- Jadassohn*, Zur Tabes- und Paralysefrage. Sitzungsbericht Breslau. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 7.
- Jeanselme und Bournier*, Bull. de la soc. franç. de derm. 1921, Nr. 8.
- Jersild*, Über Silbersalvarsanbehandlung. Hospitalstidende 1921, Jg. 64, Nr. 32.
- Knopf-Sinn*, Über Silber-Salvarsan nebst Bemerkungen über konzentrierte Altsalvarsaneinspritzungen. Derm. Wochenschr. 1919, Nr. 19.

- Kohrs*, Liquorbefunde bei behandelter Syphilis. Derm. Zeitschr., Bd. 32.
- Krefting*, Die Behandlung der Syphilis nur mit Salvarsan. Erfahrungen von vier Jahren. Norsk. Magazin för Laegevidenskaben 1914, Nr. 12.
- Kromayer*, Betrachtungen eines alten Praktikers über Salvarsan und Quecksilber. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 21.
- Krug*, Neurorezidive, insbesondere Paralyse nach Salvarsanbehandlung. Inaug.-Diss., Halle.
- Leven-Meirowsky*, Zur Frage der Abortivheilung der Syphilis. Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, Nr. 4.
- Levin Ernst*, Abortivheilung der Syphilis. Reinfektion. Med. Klin. 1917, Nr. 27.
- Lesser Fritz*, Abortivheilung der Syphilis durch zwei bis drei Neosalvarsaninjektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 37.
- Neuere Probleme der Syphilisbetrachtung. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16.
- Sitzungsber. d. Ver. f. inn. Med. in Berlin. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16.
- Einige interessante Fälle von syphilitischer Reinfektion. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 47.
- Luithlen*, Die Gefahren der Salvarsantherapie. Ther. Monatsh. 1914, H. 1.
- Lutz*, Zur Kenntnis der gegen Salvarsan refraktären Syphilis. Schweizer med. Wochenschr. 1920, Nr. 38.
- Mac Donagh J. E. R.*, Die Biologie der Syphilis. The urologic and cutaneous Rev., Jan. 1914.
- Meirowsky*, Über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie der Syphilis. Allg. ärztl. Verein Köln. Ref. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 9.
- Mentberger*, Beitrag zur Reinfectio syphilitica. Med. Klin. 1913, Nr. 52.
- Menze*, Luetische Rezidivexantheme. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 40.
- Müller R.*, Reinfektion, Sklerosis ex residuo? Derm. Zeitschr. Bd. 33, 7.
- Müllern-Aspergen*, Abortive Heilung der Syphilis recens. Ref. Derm. Wochenschr. 1915, Nr. 8, S. 205.
- Nolten*, Beitrag zur Indikation und Anwendung der Salvarsantherapie der Syphilis ohne Hg. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 10.
- Silbersalvarsan mit Sulfoxylat kombiniert. Med. Klin. 1921, Nr. 9.
- Lues maligna nach Anbehandlung mit Silbersalvarsan bei Lues I. Med. Klin. 1921, Nr. 9.
- Nonne*, Syphilis und Nervensystem. Karger, 1921.
- Syphilis und Liquor. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hamburg 1921.
- Oelze*, Untersuchungen über den Syphiliserreger. L. Voss, 1922.
- Pantoppidan*, Über die Resultate der kombinierten Salvarsan-Hg-Behandlung der Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 136.
- Pick W.*, Ist die Reinfectio syphilitica ein Beweis für die Heilung der ersten Syphilis. Med. Klin. 1921, Nr. 43.
- Pilcz A.*, Die Paralysefrequenz der letzten 20 Jahre in der Wiener Irrenanstalt. Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24.
- Pinard*, Aussprache über Heilung der Syphilis in der Französischen Gesellschaft für Dermatologie und Syphologie. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et Syph., 18. Mai 1921.
- Ravaud*, Rezidive und Reinfektion nach der Salvarsanbehandlung der frischen Syphilis. Presse méd. 1913, Nr. 75.

- Rhodin Nils*, Über die Behandlung der Syph. rec. mit Salvarsan und Neosalvarsan. kombiniert mit Hg. Derm. Wochenschr. 1916, S. 274.
- Riecke*, Demonstration in der Medizinischen Gesellschaft Göttingen, 13. März 1919. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1919, S. 727.
- Rost*, Abortivbehandlung der Syphilis. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1921, Hamburg.
- Scholz*, Die Heilung der Syphilis durch kombinierte Salvarsan-Hg-Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 17.
- Scholz und Willmer*, Dauererfolge der reinen Hg-Behandlung der Syphilis und Vergleich zu der kombinierten Salvarsan-Hg-Behandlung. Arch. f. Derm. 1921, Bd. 132.
- Siemens*, Zur Kenntnis der salvarsanresistenten Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44.
- Spiethoff*, Die abortive Heilung der Lues im primären Stadium. Münch. med. Wochenschrift 1921, Nr. 21.
- Wertigkeitsbestimmungen der Kurmethoden bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 26.
- Der Verlauf zeitweise unbehandelter Syphilis und das Verhalten der ausgewerteten Wassermannreaktion während dieser Zeit. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8.
- Stimpson*, Über Syphilisbehandlung. Ref. Derm. Wochenschr. 1915, Nr. 21, S. 506.
- Strümpell*, Über scheinbare zeitliche Veränderungen in der Häufigkeit und Erscheinungsweise gewisser Erkrankungen. Med. Klin. 1921, Nr. 48.
- Zur Charakteristik der gegenwärtigen Therapie. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 1.
- Thalmann*, Die Syphilis und ihre Behandlung im Lichte neuerer Forschungen. Dresden 1906.
- Thibierge*, Quand faut-il commencer le traitement de la syphilis? Journ. des praticiens 1921, Nr. 25.
- Uhle und Mackinneg*, Salvarsan bei primärer Lues, eine fünfjährige Behandlung mit Salvarsan. New York. med. Journ. 1916, 1. T.
- Wechselmann*, Über einzelne Fragen der Syphilisbehandlung. Therapie der Gegenwart 1921, 62., H. 1.
- Wehner*, Über das Vorkommen spätluetischer Erscheinungen der Syphilis nach Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911, 32.
- Zeissl*, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 49.
- Zimmern-Delbanco*, Zum Silbersalvarsan und zur Biologie der menschlichen Syphilis. Med. Klin. 1920, Nr. 15.
- Zimmern*, Über Häufung negativer Serumreaktionen bei sekundärer Lues. Med. Klin. 1921, 16.
-

Die Frühbehandlung der Syphilis.

Von **Karl Zieler** und **Rudolf Mutschler**.

Die Behandlung der Syphilis im Frühstadium ist früher sehr verschieden beurteilt worden. Die Mehrzahl der Ärzte hat eine Allgemeinbehandlung, wie sie die Syphilisbehandlung (Hg und Jod) darstellt, vor Ausbildung der Allgemeinerscheinungen abgelehnt. Dieses Verhalten war insofern verständlich, als eine sichere Feststellung, daß wirklich eine Erkrankung an Syphilis vorliegt, damals oft nicht möglich war, solange nur örtliche Veränderungen vorhanden waren und die Zeichen der Allgemeinerkrankung klinisch noch nicht festgestellt werden konnten. Denn die zu jener Zeit üblichen Verfahren der Frühbehandlung (Kauterisation, Exeision, sogenannte Präventivkur) haben in der Regel nicht ausgereicht, den Ausbruch der Allgemeinerscheinungen zu verhindern. Die Verfechter dieser Verfahren (*Neisser*, *Jadassohn* usw.) haben sich übrigens nie darauf verlassen, sondern ausdrücklich betont, daß sie dieses Vorgehen nur als ein unterstützendes ansehen, das wahrscheinlich die Behandlung erleichtert.

Über den Einfluß der Quecksilberbehandlung im Frühstadium auf den Verlauf der Syphilis waren die Meinungen geteilt. Während die einen dadurch eine Abschwächung und Milderung der Erkrankung erwarteten, verhielten sich andere ablehnend, da die Frühbehandlung nicht nur wenig Erfolg verspreche, sondern geradezu eine Verschlimmerung des Krankheitscharakters bewirken könne. Das trifft aber nur insofern zu, als eben früher die Behandlung im allgemeinen eine recht unzureichende gewesen ist und, wie wir jetzt längst wissen, eine unzureichende Behandlung im Frühstadium besonders verhängnisvoll wirken kann. Wir können deshalb rückschauend sagen, daß der Standpunkt von *Neisser* u. a. durchaus berechtigt war, möglichst frühzeitig und möglichst kräftig gegen die Syphilis vorzugehen, wie wir das auch sonst bei Infektionskrankheiten tun. Denn je früher und gründlicher wir vorgehen, um so besser sind die Aussichten für die Heilung. Das gilt zweifellos auch für die Syphilis.

Die einzigen „sicheren“ Erkennungszeichen vor dem Ausbruch der Allgemeinerscheinungen waren damals nach Verlauf und Befund die einwandfreie Feststellung des Primäraffektes und der „regionären, multiplen, indolenten Drüsenschwellung“. Sonst mußte eben der Ausbruch der Allgemeinerscheinungen abgewartet werden. Die Erfolge dieser damaligen Frühbehandlung sind aber zum mindesten keine schlechteren gewesen als die

des Abwartens, eher bessere, nur mußte die Behandlung eine genügend gründliche und kräftige (chronisch-intermittierend) sein. Das haben namhafte Ärzte schon früher betont (Näheres siehe bei *Bäumler*, *Neisser*, *Finger*, *E. Lesser* u. a.). Alles das läßt sich für die (wie er selbst sagt, damals nicht erweisbare) Annahme *Neissers*²⁾ verwerten, daß das Hg das Syphilisgift unmittelbar abtöte. Nur in der Beurteilung der sicheren Erkennung der Krankheit und des Erfolges der Behandlung bewegten wir uns zu jener Zeit noch auf recht unsicherem Boden.

Der Wert der verschiedenen Behandlungsverfahren im Vergleich zueinander, bzw. der überragende Wert insbesondere des Kalomels war schon damals sichergestellt.

Wesentlich weitergekommen sind wir aber erst durch die wichtigsten Entdeckungen der letzten Jahrzehnte:

1. Durch die Entdeckung des Syphiliserregers, der *Spirochaeta pallida* (1905);
2. durch die Feststellung der Übertragbarkeit der Syphilis auf Tiere (1903);
3. durch den Ausbau der Serodiagnostik der Syphilis, zunächst der *Wassermannschen* Reaktion (1906);
4. durch die Entdeckung des *Salvarsans* (1910);
5. kommt dazu noch die Nutzbarmachung der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit, insbesondere als Ergänzung zu Punkt 3.

Hierdurch haben sich ganz besonders für die Frühbehandlung neue Gesichtspunkte ergeben. Während früher für die klinische Feststellung mindestens die kennzeichnende Drüsenschwellung notwendig war, konnte nunmehr durch den Spirochätenbefund der Nachweis der erfolgten Ansteckung schon viel eher erfolgen, und zwar zu einer Zeit, zu der der Primäraffekt als solcher klinisch kaum erkennbar war. Das Abwarten bis zum Auftreten der Allgemeinerscheinungen aus diagnostischen Gründen hatte damit jede Berechtigung verloren, wenn auch namhafte Ärzte noch an dem alten Vorgehen festgehalten haben.

Schon die beiden ersten Entdeckungen haben dazu geführt, daß die von *A. Neisser* stets vertretene Forderung (siehe auch *Bäumler*), die Syphilitiker sobald nach der Ansteckung als irgend möglich, der Behandlung zuzuführen, experimentell begründet und allgemein anerkannt wurde. Die Tierexperimente haben bestätigt, daß der Heilerfolg um so schneller und um so sicherer zu erreichen ist, je früher nach der Ansteckung die Behandlung begonnen und je kräftiger sie durchgeführt wird.

Diese Erfahrungen haben auch für die menschliche Syphilis eine erhöhte Bedeutung gewonnen, als durch die Wassermannreaktion eine dauernde Nachprüfung der Erfolge möglich geworden war. Als Heilmittel kam allerdings zunächst nur das altbewährte Hg in Betracht (und daneben das Jod).

Die alten Versuche einer „Abortivbehandlung“ wurden jetzt von den verschiedenen Seiten wieder aufgenommen. Im allgemeinen wurden gute

Erfolge berichtet, wenn die bewährten Grundsätze (*Neisser* usw.) durchgeführt wurden.

Gerade die Heranziehung der Wassermannreaktion (und die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit) zur Beurteilung der Erfolge ist ein wesentlicher Fortschritt geworden, da wir dadurch die Möglichkeit haben, etwas über den Stand der Erkrankung auszusagen auch in Zeiten, in denen alle sonstigen klinischen Verfahren der Untersuchung versagen.

Allerdings lag für die Menschen selbst die Frage trotzdem noch sehr schwierig, da hier jahrelange sorgfältige Weiterbeobachtung der Erkrankten notwendig ist, ehe ein abschließendes Urteil abgegeben werden kann. Hier hat uns der Tierversuch in sehr wesentlicher Weise gefördert. Denn wir wissen — das hat zunächst *A. Neisser*²⁾ einwandfrei nachgewiesen —, daß

1. Wiederimpfungen nur bei solchen Tieren zu einem neuen Primäraffekt führen, deren erste Syphilis sicher geheilt worden ist (wenn wir von den ersten sechs bis acht Wochen der ersten Erkrankung absehen);

2. die noch bestehende Erkrankung der nicht wieder impfbaren Tiere sich durch die Verimpfung ihrer inneren Organe auf neue Tiere erweisen läßt.

Hierbei ist zu beachten, daß uns der Ausfall der Tierversuche zwar gewisse Schlüsse hinsichtlich des Verlaufes der Syphilis unter bestimmten Bedingungen erlaubt, daß wir aber diese Ergebnisse nur mit sehr großem Vorbehalt für die Beurteilung der Verhältnisse beim Menschen heranziehen können. Denn verschiedene Tierarten (und der Mensch) verhalten sich z. B. gegenüber dem gleichen Arzneimittel sehr verschieden und ebenso ist das Verhalten der gleichen Tierart gegenüber verschiedenen Arzneimitteln durchaus kein gleichsinniges. So vertragen z. B. manche niederen Tiere ohne Schaden vielfach größere Mengen bestimmter Heilmittel als der Mensch.

Die Heilversuche *Neissers*²⁾ am niederen Affen haben zunächst bestätigt, daß eine alleinige örtliche Behandlung der geimpften Tiere nicht ausreichend ist.

Auf die sehr vielseitigen, von *Neisser*²⁾ angestellten Versuche einer Heilung der Tiersyphilis (niedere Affen), auch einer Allgemeinbehandlung (entsprechend der beim Menschen), kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Die wichtigsten Ergebnisse (von den Versuchen der „Präventivbehandlung“ wird hier abgesehen) sind folgende:

Die intravenöse Behandlung mit kolloidalem Hg ist stets ohne Ergebnisse geblieben (10 Tiere je 19 cm³ ½%ige Lösung kolloidalen Hgs).

Mit Hg Cl₂ intramuskulär (15 Tiere) sind 10 Tiere geheilt worden. Die 5 ungeheilten hatten verhältnismäßig kleine Gaben erhalten.

Mit Hg. salicyl. sind von 39 Tieren 34 geheilt worden.

Die Ergebnisse wurden erzielt mit Gaben, welche die beim Menschen üblichen zum Teil ganz erheblich überstiegen, aber bei der Durchführung ähnlicher „Kuren“. Unter den geheilten Tieren sind auch solche mit „latenter“ Syphilis, deren Ansteckung länger als 300 Tage zurücklag (elf Tiere). Der Nachweis der erfolgten Heilung wurde stets entweder durch positive Reinkokulation oder durch negativen Ausfall der Organimpfung erbracht, während

unbehandelte Kontrolltiere sich gegen Wiederimpfung unempfindlich erwiesen haben, bzw. ihre inneren Organe mit positivem Erfolg weiterverimpft werden konnten.

Quecksilber, insbesondere Sublimat, wird von niederen Affen recht schlecht vertragen. Die Ergebnisse *Neissers* sind daher wohl nur so zu deuten, daß das Hg ein unmittelbares Heilmittel der Syphilis ist, daß es fähig ist, die Syphilisspirochäten abzutöten, und zwar nicht nur bei bestehenden Erscheinungen, sondern auch in Zeiten sogenannter Latenz. Auch Jod hat in einer Reihe von Fällen (12 von 30 Tieren) allein die Heilung herbeigeführt.

Arsenige Säure hat sehr mäßige Erfolge geliefert, selbst bei sehr großen Gesamtabgaben, kakodylsaures Natrium hat ganz versagt. Dagegen hat Atoxyl bzw. Arsacetin sehr gute Ergebnisse gebracht (63 Heilungen unter 77 Tieren). Von einer näheren Besprechung kann abgesehen werden, da beide Präparate für den Menschen nicht mehr in Betracht kommen. Das gleiche gilt auch für das Arsenophenylglycin (29 Heilungen bei 35 Tieren).

Neissers Versuche erstrecken sich auch auf Altsalvarsan in einer kleinen Versuchsreihe und bestätigen an Affen die von *Ehrlich* und *Hata* gewonnenen Ergebnisse an Kaninchen. Auch hier wurde die Heilbarkeit mit Sicherheit erwiesen.

Es ist nun auffallend, daß die Untersuchungen *Neissers* lange Zeit keine Fortsetzung erfahren haben. Wenn auch aus diesen Tierversuchen hervorgeht, daß die Affensyphilis zu jeder Zeit ihres Verlaufes heilbar ist, so wären doch Feststellungen erwünscht gewesen, welche Mengen der verschiedenen für den Menschen in Betracht kommenden Heilmittel in den einzelnen Zeiten notwendig sind, bzw. über die größere oder geringere Sicherheit, mit der unter den verschiedenen Umständen eine Heilung zu erwarten ist. Das wäre schon deshalb in gewissem Maßstabe wünschenswert gewesen, weil die jetzt vorliegenden Ergebnisse an Kaninchen zum Teil wesentlich von denen *Neissers* abweichen. Allerdings ist die Frage der ausreichenden Menge der Heilmittel eine noch nicht gelöste und vor allem sind die Verfahren der Behandlung höchstens zum Teil (*Frei*) mit dem von *Neisser* angewandten zu vergleichen.

Diese Versuche bestätigen zunächst die von *Tomaszewski*, *Uhlenhuth-Mulzer* u. a. erhobene Feststellung, daß bei scrotal geimpften Kaninchen Reinokulationen von etwa acht Wochen nach der Erstimpfung an im allgemeinen nicht mehr angehen. So hat *Kolle*, in den ersten 60 Tagen 50 bis 60%, zwischen dem 60. und 90. Tage nur noch gelegentlich und dann überhaupt keinen positiven Erfolg von Reinokulationen mehr gesehen. *Frei* hat nach sieben Wochen positive Ergebnisse nur noch bei weniger als 50% der Tiere und nach 10 bis 14 Wochen und später (vier Monate bis vier Jahre) niemals mehr einen positiven Erfolg der Wiederimpfung gesehen.

Kolle hat die Frage der Abortivbehandlung in größeren Versuchsreihen am Kaninchen geprüft und gefunden, daß es bis zu einem gewissen Zeitpunkt nach erfolgter Ansteckung gelingt, durch wenige (meist zwei) intravenöse (allerdings sehr hohe) Salvarsangaben (oder Salvarsan-Novasurol) die geimpften Tiere in einem hohen Prozentsatz (80%) zu heilen.

14 Kaninchen wurden 30 Tage nach der Impfung mit Neosilbersalvarsan abortiv behandelt und geheilt. Die nach weiteren 135 Tagen vorgenommene Reinfektion war

elfmal erfolgreich, während 3 Tiere nicht wieder angesteckt werden konnten, also syphilitisch geblieben waren. Setzte die Abortivbehandlung erst nach 45 Tagen ein, so verschlechterten sich die Ergebnisse wesentlich. Bei 9 mit Neosilbersalvarsan und Novasurol behandelten Tieren erzielte eine Reinfektion nach 160 Tagen fünfmal ein positives und viermal ein negatives Ergebnis, während die Neuanksteckung bei 4 nur mit Neosilbersalvarsan behandelten Tieren nicht gelungen ist. Bei späterem Behandlungsbeginn von 60 bis 90 Tagen, sanken die positiven Ergebnisse auf 17%. Wurde die Behandlung erst nach 90 Tagen begonnen, dann ist eine Reinfektion überhaupt nicht mehr gelungen. Auch durch länger ausgedehnte und wiederholte Kuren wurden in solchen Fällen bessere Erfolge nicht erreicht (mündliche Mitteilung).

Ebenso hat *Frei* trotz sehr hoher Salvarsangaben unter 35 meist im Latenzstadium befindlichen Tieren nur zweimal positive Wiederimpfungen (scrotal und intratestal) erzielen können, wenn die Erstansteckung mindestens ein halbes Jahr zurücklag. Auch bei früherer Behandlung (vier bis sechs Wochen nach der Impfung) waren die Ergebnisse nicht befriedigend. Wohl wurden nach Hg-Behandlung zu sehr früher Zeit (18 bis 23 Tage nach der Ansteckung) später (d. h. mehr als 90 Tage nach der Erstimpfung) ausnahmslos positive Wiederimpfungen gesehen, aber die überwiegende Mehrzahl der gleichbehandelten, jedoch nicht wiedergeimpften Tiere hat spätere Rückfälle gezeigt, war also nicht geheilt.

Die Wiederimpfung reicht also zur Feststellung der Heilung bei der überhaupt sehr schwer beeinflussbaren Kaninchensyphilis nicht aus. Als Ergänzung ist wie in *Neissers*²⁾ Experimenten die Organimpfung zu fordern.

Die Ergebnisse von *Kolle* würden hiernach ebenso eine Ergänzung verlangen*).

Zur Erklärung seiner Befunde nimmt *Frei* an, daß hier infolge der durchgeführten Behandlung eine Hemmung der Infektion vorliege, die das Haften einer Superinfektion noch zu Zeiten ermögliche, zu der diese bei unbehandelten Tieren nicht mehr angehe. Ähnliche Verhältnisse haben wir ja bei manchen „Reinfektionen“ beim Menschen.

Aus allen diesen Mitteilungen geht das eine mit Sicherheit hervor, daß die experimentelle Syphilis des Kaninchens für unsere Heilmittel viel weniger angreifbar ist als die niederer Affen. Wie weit dabei eine herangezüchtete höhere Virulenz der betreffenden Spirochätenstämme mitspielt, ist hier nicht zu erörtern.

Die Tierversuche beziehen sich, soweit das Salvarsan in Betracht kommt, vorwiegend (*Kolle*, *Frei*) auf die intravenöse Zuführung und hauptsächlich auf einmalige bzw. wenige Gaben (*Kolle*). Beim Menschen ist man zunächst, wie auch sonst (*Neisser*), von der Einspritzung unter die Haut bzw. in den Muskel ausgegangen. Auch die Frage der Frühheilung mit Hg allein ist immer wieder behandelt worden. Auf sie soll deshalb zunächst eingegangen werden.

Insbesondere die Mitteilungen *Gennerichs*⁷⁾ sind für die Frage der Frühbehandlung von großer Bedeutung geworden. *Gennerich* hat den großen Vorzug gehabt, seine Kranken (Angehörige der ehemaligen kaiserlich deutschen Marinetruppenteile) durch Jahre hindurch sehr genau nachuntersuchen zu können. Er hat die Anschauung

*) Ähnliche Erfolge wie mit Salvarsan hat *Kolle* (persönliche Mitteilung) mit Hg und Wismut nur in etwa 25% der Fälle erreicht.

Neissers u. a. bestätigt, daß für die Abortivbehandlung eine energische Kalomelbehandlung das beste sei. *Gennerich*⁷⁾ sieht ebenfalls Hg-Einreibungen und Einspritzungen mit Hg. salicyl. für „Abortivkuren“ als viel zu schwach an und meint, daß Fehlschläge nach Abortivbehandlung dann auftreten, wenn die Kalomelbehandlung nicht genügend zu ihrem Rechte komme. Er berichtet über eine größere Anzahl von Kranken, bei denen die Behandlung früh begonnen worden ist (sogenannte Abortivfälle) und bei denen durch kräftige Behandlung mit Kalomel nach drei Kuren ein völliges Freibleiben von allen Erscheinungen der Syphilis und allmählich dauernd negative Wassermannreaktion erzielt worden ist. Wie wichtig, abgesehen von der intermittierenden Behandlung, die Wahl des Hg-Präparates ist, veranschaulicht *Gennerich*⁷⁾ durch eine Gegenüberstellung der serologischen Erfolge bei den beiden besten Behandlungsmethoden mit Hg (Einreibungen und Kalomel).

Von Syphilis I positiv geblieben nach 144 g Ungt. ciner. (Zahl der Einreibungen? 36?) 41%, nach 144 g Ungt. ciner. + 8 Kalomeleinspritzungen a 0·05, bzw. später 15 Kalomeleinspritzungen a 0·07 abfallend bis 0·04 + 2 Einspritzungen Ol. ciner. a 0·1 24%.

Die von *Gennerich* auf Grund klinischer und serologischer Beobachtungen gewonnene Ansicht über den Heilungs- bzw. Entwicklungsgang der Syphilis geht dahin, daß bei planmäßiger und ausreichender Behandlung mit Kalomel und Ol. ciner. kein Fall frühbehandelter Syphilis rückfällig wird und jeder nach drei Kuren zu einer dauerhaft negativen Wassermannreaktion gelangt.

Wichtig ist, daß genügend bald nach der Ansteckung und mit genügend kräftigen Einzelschlägen eines gleichzeitig schnell und stark wirkenden Hg-Präparates vorgegangen wird. Das ist von vielen Ärzten nicht berücksichtigt worden. Deshalb ist es nicht wunderbar, daß andere wesentlich weniger gute Erfolge von der reinen Hg-Behandlung berichten als *Gennerich*. So hat *Lier* nur 10% Erfolge gesehen. Allerdings hat er das wenig dauerhaft wirkende Hg salicyl (10%) benutzt, wenn er auch davon bis zu 15 bis 20 Einspritzungen gegeben hat.

Aussichtsreiche Wege der Frühbehandlung und Heilung der Syphilis mit Quecksilber standen uns also schon damals zur Verfügung. Allerdings schlossen sich diese Wege im allgemeinen der sogenannten chronisch intermittierenden Behandlung (*Fournier*, *Neisser*) an. Erschwert wurde die Durchführung oft und zuweilen sogar unmöglich gemacht dadurch, daß einzelne sonst geeignete Kranke die für die Frühbehandlung notwendige, möglichst kräftig zu gestaltende Hg-Behandlung nicht vertragen haben. Dazu kommt, daß der Erfolg auch unter günstigsten Umständen [siehe *Gennerich*⁷⁾] in einem erheblichen Teil der Fälle ausbleibt, wenigstens bei abgekürzter Behandlung.

Das gleiche gilt im allgemeinen für die Behandlung der Frühsyphilis mit *W i s m u t* präparaten.

Mit der Einführung des *S a l v a r s a n s* wurde die Sachlage wesentlich anders. Bisher hatte jede Syphilisbehandlung, auch im frühesten Beginn, stets mindestens Monate, wenn nicht Jahre unter mehrfach wiederholter Hg-Zuführung erfordert. Die gewaltige und schnelle Wirkung des Salvarsans, selbst nur einer einmaligen Gabe, erweckte die größten Hoffnungen. Es

war zunächst ein fast bezaubernder Gedanke, das Ziel, das bisher mit so vielen Opfern an Zeit und Mühe angestrebt worden war, mit einem Schlage sicher oder fast sicher erreichen zu können. Man nahm an, daß im Frühstadium der Krankheit — vor Überschwemmung des Körpers mit dem Syphilisgift und dessen Verankerung im Gewebe — die Verhältnisse für eine vollständige Befreiung des Körpers von Spirochäten besonders günstig liegen und schloß daraus, daß es in diesem Stadium der Krankheit, wenn überhaupt, der Heilkraft des neuen Mittels gelingen müsse, eine vollkommene Sterilisierung des Körpers herbeizuführen. Das wäre also eine Abortivbehandlung im strengen Sinne gewesen. Dieser Gedanke, die Syphilis mit einem Schlage auszurotten, hat sich aber im weiteren Verlauf nicht als durchführbar erwiesen.

Man hat deshalb den Ausdruck *Abortivbehandlung* — das geschieht noch jetzt — überhaupt im Sinne einer *Frühbehandlung* bzw. im Sinne einer abgekürzten Behandlung bei frühzeitig begonnener Behandlung der Syphilis gebraucht.

Daß eine Abortivbehandlung bei Syphilis mit einer einzigen (intramuskulären) Salvarsaneinspritzung möglich ist, ist sicher. Das beweisen Fälle wie der folgende:

A. M., 62 Jahre. Vor vier Wochen Ansteckung. Primäraffekt, Spirochäten +, keine Drüsen. Starker Potator, früher öfter Gelenkrheumatismus mit Herzerkrankung. Deshalb Salvarsan nur intramuskulär, und zwar 0·5 Altsalvarsan, kein Hg. Bei zweijähriger Weiterbeobachtung keine Erscheinungen. Wassermannreaktion stets einwandfrei negativ. Der Kranke wäre bei einem Rückfall sicher wieder erschienen.

Den heutigen Ansprüchen genügt diese Beobachtung natürlich nicht. Die Versager überwiegen hierbei entschieden, da nur Höchstgaben einigermaßen den Erfolg versprechen. So hat *Duhot* 1·5 bis 2·0 Altsalvarsan auf einmal intramuskulär verwendet und meldet gute Dauererfolge noch nach fünf bis sechs Jahren und selbst bei seropositiven Primäraffekten.

Jedenfalls zeigte es sich bald, daß der Erfolg auch bei frühen, sogenannten Primärfällen mit einer einmaligen Einspritzung nicht immer zu erreichen war und daß es notwendig wurde, unter sorgfältiger klinischer und serologischer Beobachtung geeigneter Krankheitsfälle die Salvarsananwendung weiter auszubauen. Bei der bedeutenden spirochätentötenden Wirkung des Salvarsans durfte dadurch eine weitere Besserung der Erfolge erhofft werden.

Die Wege, die bei der Durchführung der sogenannten Abortivbehandlung eingeschlagen wurden, waren verschieden, je nachdem man versucht hat, mit Salvarsan allein oder mit Salvarsan und Hg nebeneinander Erfolge zu erzielen. Die meisten Ärzte hofften, durch gleichzeitige Anwendung des längst bewährten Quecksilbers (möglichst Kalomel) die Wirkung des Salvarsans noch verstärken und dadurch eine um so stärkere und sicherere Wirkung erreichen zu können.

Wir besprechen demgemäß zunächst die Berichte über *Frühbehandlung mit Salvarsan allein* (intramuskulär bzw. intra-

muskulär und intravenös nebeneinander oder nur intravenös), dann die über die Frühbehandlung mit Salvarsan und Hg nebeneinander (bzw. nacheinander). Darauf soll die Besprechung der Anforderungen folgen, die wir an eine erfolgreiche Frühbehandlung zu stellen haben.

Einige allgemeine Punkte müssen wir vorausschicken:

1. Fast alle Ärzte, die sich über die Frühbehandlung mit Salvarsan allein geäußert haben, haben einer kräftigen örtlichen Behandlung der syphilitischen Primäraffekte große Bedeutung beigemessen. Gefordert wird, wo angängig, Beseitigung des Primäraffektes durch Herausschneidung und gründliche Behandlung der offenen Wunde mit Jodtinktur, sonst Verschorfung mit dem Paquelin (besser mit Kalkaustik) oder äußere medikamentöse Behandlung. Man hat sich hierbei also an die schon früher vertretenen Grundsätze gehalten [Neisser¹) usw.].

Fischl, Hoffmann¹), Sandmann u. a. haben Sklerosereste mit positivem Erfolg auf Tiere verimpft und damit bewiesen, daß in älteren Sklerosen (bei dem von Sandmann verwandten Material hat es sich um Sklerosereste gehandelt, die wenige Tage bis 14 Monate nach der Abheilung herausgeschnitten waren) noch lange Zeit nach der Abheilung bei negativer Wassermannreaktion Spirochäten in vermehrungsfähigem Zustand sich finden können. Auch wenn, wie Wechselmann und Arnheim gezeigt haben, eine volle Sterilisierung von Primäraffekten durch intensive Salvarsanzufuhr gelingt, so ist es doch eine bekannte klinische Erfahrung, daß häufig gerade in den für das Salvarsan und Hg schwerer zugänglichen derben Sklerosen entwicklungsfähige Spirochäten liegen bleiben, von denen örtliche und allgemeine Rückfälle ausgehen können.

2. Die große Bedeutung des Ausfalles der Wassermannreaktion für den Verlauf der Frühfälle ist ursprünglich noch nicht überall genügend berücksichtigt worden. Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Fälle von sogenannter Primärsyphilis unter sich nicht gleichwertig sind und verschiedene Behandlung beanspruchen je nach Alter und Erscheinungen, bzw. Ausfall und Verhalten der Wassermannreaktion. Diejenigen Fälle, die bei Beginn und im Verlauf der Behandlung eine negative Wassermannreaktion zeigen, stehen denen gegenüber, die bereits einen positiven Ausfall der Wassermannreaktion darbieten. Für die Behandlung der Frühsyphilis hat sich diese scharfe Trennung als notwendig und zweckmäßig erwiesen und ist daher aus praktischen Gründen beibehalten worden. Selbstverständlich können wir biologisch diese scharfe Grenze nicht ziehen (s. u.), wie das A. Wassermann verfiel.

Die intramuskuläre bzw. subcutane Zuführung des Salvarsans ist als alleinige Art der Anwendung der vielfachen Nachteile wegen bald verlassen worden. Die mit diesem Verfahren gewonnenen Erfahrungen bei der Frühbehandlung der Syphilis bilden daher eine verhältnismäßig kurze Übergangszeit. Die Beurteilung des Wertes dieser Verfahren war verschieden. Während die einen mit den Erfolgen sehr wenig

zufrieden waren und daher um so lieber andere Wege eingeschlagen haben, haben andere die gute und nachhaltige Wirksamkeit gerade der intramuskulären Anwendung auf alle Erscheinungen der Syphilis hervorgehoben. Sie haben daher diese Vorteile nur ungern zugunsten der schmerzlosen intravenösen Zuführung aufgegeben. Zwar hatte es sich bald herausgestellt, daß eine einmalige Einspritzung, insbesondere subcutan, in den wenigsten Fällen ausreicht, eine vollkommene Heilung herbeizuführen und daß die Einspritzungen öfter wiederholt werden müssen. Es liegen aber Beobachtungen vor, aus denen hervorgeht, daß die mit einer einmaligen Einspritzung Behandelten lange Zeit völlig erscheinungsfrei geblieben sind (bei negativer Wassermannreaktion!), ja es ist über das Zustandekommen einwandfreier Reinfektionen berichtet worden. Es kann daher als sicher angesehen werden, daß eine abortive Heilung der Syphilis im Frühstadium auf diese Weise als durchaus möglich angesehen werden muß (siehe auch oben S. 613). Allerdings war nur von sehr kräftigen Gaben ein Erfolg zu erwarten (*Duhot*). Diese sind aber bald der Nebenerscheinungen wegen aufgegeben worden. Bei der Bewertung der aus der Frühzeit der Salvarsanbehandlung veröffentlichten „Abortivheilungen“ muß jedoch festgestellt werden, daß die Ergebnisse vielfach dem kritischen Maßstabe, den wir an solche „Heilungen“ legen müssen, nicht standhalten können, da in der Mehrzahl der Fälle die Kürze der Beobachtung ein endgültiges Urteil über den Dauererfolg nicht erlaubt. Vielleicht sind hierbei auch Verhältnisse zu berücksichtigen, wie sie *Frei* für seine Tierversuche annimmt („Hemmung der Infektion“, s. S. 611).

Über recht günstige Ergebnisse mit meist nur einmaliger intraglutäaler Einspritzung hoher Einzelgaben (von 0·6 Altsalvarsan) berichtet *Moldovan*. Von 492 auf diese Weise behandelten Kranken konnten 333 nachuntersucht werden. Davon sind rückfallfrei geblieben 73·8%. Klinische Rückfälle haben sich bei 14·42%, serologische bei 4·51% eingestellt, während bei 7·19% die Wassermannreaktion positiv geblieben war. Die Beobachtungsdauer betrug 2 bis 24 Monate. Auch wenn man annimmt, daß bei den unter einem Jahre beobachteten weitere Rückfälle aufgetreten sind, so bleibt doch immer ein für diese Art der Behandlung hoher Prozentsatz rückfallfreier Fälle übrig. Ob und bei welcher Zahl der Fälle von einer Dauerheilung gesprochen werden kann, ist bei der zum Teil zu kurzen Beobachtungsdauer schwer zu entscheiden. Für die über eineinhalb bis zwei Jahre beobachteten und einwandfrei verlaufenen Fälle liegt jedenfalls die Möglichkeit einer vollen Heilung vor. Erwiesen scheint sie in einem Fall von Reinfektion. Bei einer zweiten Gruppe ebenso behandelter Kranker haben sich ähnliche Zahlen ergeben. Von 82 Primärfällen sind 83% rückfallfrei geblieben; je 8·5% sind klinisch bzw. serologisch rückfällig geworden.

Ähnliche Zahlen gibt *Genniferich*¹⁰: Von 39 Fällen blieben 34 (87%) frei von Erscheinungen (einschließlich Wassermannreaktion), 5 (13%) wurden rückfällig (2 klinisch, 3 serologisch).

Daß eine für die Mehrzahl gleichartiger Kranker unzureichende Behandlung eine Heilung erzielen kann, ist ja bekannt. Derartige günstige Einzelfälle erlauben natürlich noch keinen Rückschluß auf die allgemeine Brauchbarkeit des Verfahrens. Das gilt z. B. für die von *Zeissl*³) und *Wüsten-*

berg (mit zwei intravenösen Einspritzungen neben einer subcutanen) berichteten Reinfektionen, ebenso für den von uns oben (S. 613) berichteten Fall, den auch *A. Schmitt*²⁾ erwähnt hat, und noch mehr für eine Beobachtung von *Klausner*.

Ein Kranker mit papulo-pustulösem Syphilid, allgemeiner Drüenschwellung und positiver Wassermannreaktion erhielt einmal 0·6 Salvarsan intramuskulär. Bei seiner Entlassung waren die Erscheinungen zurückgebildet und die Wassermannreaktion negativ. Sieben Monate nach Abschluß der Behandlung Wiederzugang mit einem alle kennzeichnenden Merkmale aufweisenden Primäraffekt bei negativer Wassermannreaktion und zunehmender Leistendrüenschwellung.

Gegenüber den angeführten Ergebnissen, denen noch eine Reihe anderer angefügt werden könnte, brachte die intravenöse Salvarsan zuführung für die Frühbehandlung zunächst keine besseren Erfolge. Deshalb wurde sie in der Hoffnung, so eine nachhaltigere Wirkung zu erzielen, vielfach mit der intramuskulären bzw. subcutanen Behandlung verbunden. Darüber berichten mit wechselnd günstigen Erfolgen je nach Art der Behandlung und Auswahl der Fälle *A. Schmitt*^{1) 2)}, *Spiethoff*¹⁾, *Stern*¹⁾, *Werther*¹⁾, *Wüstenberg* u. a. Die sehr bemerkenswerte Mitteilung von *Boas*²⁾ wird wegen der gleichzeitigen Hg-Behandlung erst später besprochen.

Den großen Unterschied im Verlauf je nach Ausfall der Wassermannreaktion bei Beginn der Behandlung und die Wichtigkeit der örtlichen Behandlung veranschaulichen z. B. die 37 von *Géronne* und *Gutmann* berichteten Fälle.

Während von 20 seronegativen Fällen 3 rückfällig wurden, blieben von 17 seropositiven nur 8 völlig ohne Erscheinungen. Unter den Rückfällen befanden sich nicht weniger als 4 „Reindurationen“ (je 2). Eine örtliche Behandlung war hier unterblieben. Bei 5 Rückfällen liegt zweifellos die Schuld an zu geringen Dosen. In 10 rückfallfreien Fällen erstreckte sich die Beobachtung über 12 bis 16 Monate.

Auch andere Gründe für den mangelnden Erfolg einer Abortivbehandlung werden zunächst nicht immer richtig gedeutet.

So berichtet *Mulzer*¹⁾ über 2 Fälle, in denen es trotz sehr frühzeitiger Behandlung (einmal acht Tage nach dem Auftreten des Primäraffektes, das andere Mal drei Tage nach der Ansteckung) nicht geglückt ist, mit einer einmaligen intravenösen Einspritzung von 0·4 Altsalvarsan (und Ausschneidung des Primäraffektes) die Weiterverbreitung des syphilitischen Giftes aufzuhalten.

Diese Erfahrungen von *Mulzer* bestätigen aber nur die bekannte Tatsache, daß das von ihm verwendete Behandlungsmaß selbst für einen sehr frühen Zeitpunkt nach der Ansteckung völlig unzureichend ist. Daran ändern einzelne günstige Erfolge bei ähnlicher Behandlung [*Stühmer*¹⁾ bzw. *Frühwald*¹⁾] nicht das Geringste.

F. Lesser^{2) 3)} wendet in den frühesten Stadien der Syphilis bzw. des Primäraffektes nur eine aus zwei bis drei Neosalvarsangaben bestehende Kur innerhalb einer Woche an, in zwei- bis drei- bis viertägigen Pausen. Gesamtgabe 1·2 bis 1·8 g Neosalvarsan in acht Tagen. Er hält diese Menge für ausreichend. 14 derartig behandelte Fälle sind mindestens zwei Jahre beobachtet worden, ohne daß wieder Erscheinungen aufgetreten wären.

Über eine zehnjährige Erfahrung, und zwar ausschließlich mit Salvarsan (Alt-salvarsan) berichtet *Krefting*²⁾ ³⁾. Mit drei und mehr Salvarsaninfusionen wurden 390 Fälle von Primärsyphilis behandelt. Davon hatten 169 negative und 221 positive Wassermannreaktion. Von den 169 seronegativen sind alle frei von Erscheinungen geblieben; von den 221 mit positiver Wassermannreaktion sind 19 rückfällig geworden.

Mit nur einer oder zwei Infusionen wurden 221 Primärfälle behandelt. Von 159 mit negativer Wassermannreaktion bekamen 5, von 162 mit positiver Wassermannreaktion 10 Rückfälle. Ob sämtliche Kranke wieder erschienen sind, wird nicht berichtet.

Krefting schließt aus diesen Ergebnissen, daß bei seronegativen Primäraffekten fünf Infusionen großer Dosen (Alt-) Salvarsans mit 14tägigen Zwischenräumen ausreichend zu sein scheinen. Bei seropositiven Primäraffekten muß die Behandlung nach den ersten fünf mit 14tägigen Zwischenräumen gegebenen Infusionen längere Zeit hindurch mit drei- bis vierwöchentlichen Zwischenräumen fortgesetzt werden. *Krefting* verwendet für Männer 0·5 bis 0·6 und für Frauen 0·3 bis 0·4 Altsalvarsan, also wesentlich höhere Gaben, als sie jetzt meist gegeben werden. *Lessers*²⁾ ³⁾ Verfahren könnte insofern Vorteile bieten, als die schnelle Folge der Einspritzungen eine kräftigere Wirkung erwarten läßt.

*Spiethoff*³⁾ berichtet über sehr lehrreiche Beobachtungen bei reiner Salvarsanbehandlung:

Wurde eine hohe Anfangsgabe („Ictus therapeuticus maximus“; von Altsalvarsan 0·4 bis 0·5 oder von Neosalvarsan 0·6 bis 0·75) gegeben, so ergaben sich 100% Heilung. Durchschnittliche Beobachtungsdauer zwei Jahre elf Monate. Bei der Behandlung mit einschleichenden Gaben sah er nur 82% Heilung trotz wesentlich kürzerer Beobachtungszeit (durchschnittlich ein Jahr drei Monate). Bei seropositiver Primärsyphilis waren die Unterschiede geringer; 90% Heilung mit erster hoher Gabe, Durchschnittsbeobachtung 1 Jahr 7 Monate, 86% Heilung bei einschleichenden Gaben. Durchschnittsbeobachtung 2 Jahre 1 Monat. Beachtenswert ist aber hierbei, daß bei einschleichender Behandlung etwa doppelt so viel Neosalvarsan gegeben worden ist (6·3 g) als bei hoher Anfangsgabe (3·3)!

Aus vielen Arbeiten geht hervor, daß allmählich größere bzw. häufigere Gaben gebraucht und dadurch zum Teil die Erfolge bessere geworden sind. Die schlechteren Ergebnisse sehen wir besonders dort, wo nur einzelne Einspritzungen verwendet oder wo deren mehrere in nur mittleren Gaben oder in längeren Pausen zugeführt worden sind. Die Ergebnisse derjenigen Ärzte sind weit besser, die mit kräftigen Gaben, und zwar von Anfang an vorgehen. Die Aussichten der Frühbehandlung werden dadurch wesentlich verbessert. Das zeigen besonders die Berichte von *Krefting*²⁾ ³⁾ und *Spiethoff*³⁾. Bei kleineren Gaben scheint eine schnellere Aufeinanderfolge nötig zu sein [*F. Lesser*²⁾ ³⁾]. So empfiehlt *Bering*²⁾ bei seronegativer Primärsyphilis anfangs täglich, später jeden zweiten bis dritten Tag entweder 0·45 Neosalvarsan oder 0·3 bis 0·4 Neosilbersalvarsan zu geben, und zwar 7

bis 8 Einspritzungen im Laufe von 14 Tagen. Dann macht er eine Pause von 14 Tagen und läßt noch eine gleiche Kur folgen.

Selbstverständlich sind auch die neueren Salvarsanpräparate für die Abortivheilung herangezogen worden. So hat man ganz besonders das Silbersalvarsan wegen seiner starken Wirkung auf Spirochäten als hervorragendes Mittel für die Abortivbehandlung empfohlen. Aus den klinischen Beobachtungen verschiedener Ärzte geht hervor, daß es gelingt, mit Silbersalvarsan allein bei Frühsyphilis dieselben Ergebnisse zu erreichen wie durch die Behandlung mit anderen Salvarsanpräparaten und Hg nebeneinander [*Fabry*³)⁴), *Gennerich*¹²)¹³), *Hauck*, *Kerl*²), *Kreibich*, v. *Nothafft* u. a.]. Aber auch schon vorher hatten ja die Anhänger der reinen Salvarsanbehandlung (*F. Lesser*, *Spiethoff*, *Wechselmann* u. a.) sehr gute Ergebnisse zu verzeichnen, die auch wir bestätigen können. Die bisher mit Silbersalvarsan allein erzielten Ergebnisse haben jedoch noch keine genügende Beobachtungsdauer, um jetzt schon über die Bedeutung und den Wert des Silbersalvarsans bzw. des Neosilbersalvarsans (ohne Hg) für eine Dauerheilung ein abschließendes Urteil zuzulassen. Vor allen Dingen muß betont werden, daß die Silbersalvarsane häufiger und in kürzeren Pausen angewendet werden können, bzw. angewendet worden sind als die älteren Salvarsane. Dadurch erklärt sich allein ein Teil der besseren Erfolge. Es ist aber zuzugeben, daß die „Silberkomponente“ sehr wohl imstande sein könnte (ähnlich wie Hg), die Salvarsanwirkung zu steigern. Die beim Silbersalvarsan häufigen Nebenerscheinungen fehlen beim Neosilbersalvarsan jetzt fast völlig bei gleich guter Wirkung.

Von den meisten Ärzten wurde, als die Hoffnung auf eine Heilung durch Salvarsan mit einem Schlag nicht in Erfüllung gegangen war, wenigstens für den Menschen zur Erzielung einer zugleich kräftigen und anhaltenden Dauerwirkung die Hg - Behandlung wieder aufgenommen und mit der Anwendung des Salvarsans in der verschiedensten Weise kombiniert, indem Salvarsan und Hg teils neben- bzw. nacheinander gegeben wurden, teils in der Art der Verwendung der verschiedenen Quecksilberpräparate.

Über den Wert der verschiedensten Behandlungsarten (Hg allein bzw. Hg-Salvarsan) bietet unter anderem die Zusammenstellung von *Gibbard*, *Harrison* und *Cane* eine gute Übersicht. Bei reiner Hg-Behandlung sahen sie unter 38 abortiv behandelten Fällen 36 Rückfälle auftreten, während bei reiner Salvarsanbehandlung von 24 Fällen nur einer einen Rückfall aufwies und bei Kombination von Salvarsan und Hg die Zahl der Rückfälle auf nur einen Fall unter 40 Kranken zurückging. Auch über die Wichtigkeit der Stärke der Behandlung gibt diese Zusammenstellung Aufschluß. Unter 5 Fällen, die nur intramuskulär behandelt worden waren, bekam einer einen Rückfall, bei zum größten Teil wiederholter intravenöser Salvarsanbehandlung unter 24 Fällen auch nur einer.

Über ein für die fortlaufende Nachbeobachtung sehr geeignetes Krankennmaterial (*Marine*) berichtet *Gennerich*¹⁰). Seine Ergebnisse seien angeführt, weil sich aus ihnen die fortschreitende Entwicklung bzw. der Ausbau der Frühbehandlung gut ersehen läßt.

Gennerich hat Abortivkuren besonders energisch mit Salvarsan und Kalomel durchgeführt und mit dem weiteren Ausbau der Salvarsanbehandlung zunehmende Erfolge erzielt. Über die erste Zeit der Salvarsanbehandlung ist schon berichtet worden (S. 611 f.).

Die zweite Behandlungszeit umfaßt den Ausbau der intravenösen Behandlung.

Hierher gehören 73 Fälle. Davon sind 65 (= 89%) rückfallfrei geblieben und 8 (= 11%) haben Rückfälle gezeigt (siebenmal serologisch, einmal klinisch). Die Ergebnisse weichen also nicht wesentlich ab von denen des ersten Zeitabschnittes (intramuskuläre Behandlung, 87% Erfolge, 13% Mißerfolge).

Mit der Steigerung des Behandlungsmaßes sind die Erfolge bessere geworden, trotzdem sich hierbei die schwächere Wirkung des Neosalvarsans ergeben hat:

Von 92 Fällen der dritten Periode blieben 89 (= 97%) rückfallfrei, während 3 Fälle (= 3%) rückfällig geworden sind, einmal serologisch, zweimal Liquorveränderungen.

Gennerich ist schon sehr früh (wie übrigens auch andere) zu einem Verfahren der Frühbehandlung gekommen, das allen heutigen Ansprüchen genügt.

Der Wert bzw. die ausreichende Wirksamkeit der von *Gennerich*¹⁰⁾ angewendeten Behandlung geht auch daraus hervor, daß er über 17 Reinfektionen berichten kann. Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, daß ein Teil der Reinfektionen vor der Wiederansteckung mit negativem Ergebnis im Serum wie im Liquor einmal oder sogar zweimal provoziert worden war.

Verschiedene Ärzte haben nun auf sehr verschiedenen Wegen den Erfordernissen einer ausreichenden Frühbehandlung gerecht werden wollen, teils hat man ähnliche Wege gewählt wie *Gennerich* [*Almkvist*, *Arning*, *Berger*¹⁾ 2), *Favento*, *Freund*¹⁾ 2), *Hecht*²⁾ 3), *E. Hoffmann*⁶⁾, *Kannegießer*, *Kerl*¹⁾, *Hugo Müller*¹⁾, *Pick*, *Oppenheim*, *Stümpke*³⁾, *Müllern-Aspegren*, *Voss*, *Wagner*, *Zürn*].

Auch *Boas*²⁾ ist ähnlich verfahren. Er hat 0.6 Altsalvarsan intramuskulär und 0.4 intravenös gegeben und außerdem 50 Einreibungen (zu 3.0 Ungt. Hydrarg. einer.) machen lassen. Später hat er an die Salvarsanzuführung eine intermittierende Hg-Behandlung angeschlossen. Die Ergebnisse haben sich aber dadurch nicht wesentlich verbessert. Der Wert der Mitteilung von *Boas* besteht vor allem darin, daß er nur Kranke verwendet hat, die wenigstens zwei Jahre (bis elf Jahre) nachbeobachtet worden sind. Allerdings können seropositive und seronegative Fälle nicht scharf getrennt werden, da in der Regel nicht auf eine positive Schwankung geachtet worden ist. Auf 336 derartige Fälle kommen 15 Reinfektionen und 26 Rückfälle (zum Teil bis nach sieben Jahren!). Ganz besonders wichtig erscheint die Mitteilung von *Boas* hinsichtlich der Rückfälle. Denn zehn davon sind nach dem zweiten Jahre der Erkrankung aufgetreten und acht davon nach dem dritten Jahre! *Boas* hält Neuansteckungen, die übersehen sein könnten, in diesen Fällen für ausgeschlossen. Allerdings haben die Kranken zum Teil nur sehr unregelmäßig und in großen Pausen nachbeobachtet werden können.

*Scholtz*¹⁾³⁾ geht anders vor. Er gibt hohe Dosen, aber verteilt auf mehrere Einspritzungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, und zwar die zweite Einspritzung vier Stunden nach der ersten. Ursprünglich verwendete er auf diese Weise zwei- bis dreimal 0·3 Altsalvarsan und schloß daran eine energische Hg-Behandlung von vier bis fünf Wochen an, darauf wieder Salvarsan in der gleichen Weise und Fortsetzung der Hg-Behandlung weitere zwei bis drei Wochen. Später gab er mindestens drei (meist sogar vier) Salvarsaneinspritzungen an zwei (bis drei) aufeinanderfolgenden Tagen (0·2 bis 0·3), insgesamt 0·85 bis 1·0 Altsalvarsan. Die zweite Reihe nach vier Wochen ist etwas schwächer (0·65 bis 0·8 Altsalvarsan).

Über die Gesamtergebnisse von *Scholtz* hat kürzlich *S. Silberstein* berichtet. Es handelt sich um Kranke aus den Jahren 1910 bis 1916, die bis zu elf Jahren haben verfolgt werden können. Die Ergebnisse sind gute. Denn bei 71 Kranken mit seronegativer primärer Syphilis sind 2 Rückfälle (97% Heilung) und bei 246 Kranken mit seropositiver primärer oder früher Allgemeinsyphilis sind 39 Rückfälle (84% Heilung) beobachtet worden. Dieser Erfolg ist mit nur einer kräftigen Kur erreicht worden. Allerdings sind die Zahlen vielleicht zu günstige insofern, als in der ersten Gruppe die Zeit der Nachuntersuchung 28mal unter einem Jahr geblieben ist und in 10 Fällen unter zwei Jahren. Die beiden Rückfälle (nach eineinhalb und drei Jahren!) betreffen Kranke, die weniger als ein Jahr nachbeobachtet worden waren. Bei der zweiten Gruppe betragen die entsprechenden Zahlen (bis ein Jahr) 78 bzw. 48 Fälle (bis zwei Jahre). Allerdings taucht ein Teil der nur bis zu einem Jahre nachbeobachteten Kranken bei den Rückfällen wieder auf (s. o.).

Das Verfahren von *Scholtz* verlangt nach unseren, allerdings im Kriege gewonnenen Erfahrungen sehr widerstandsfähige Kranke und hat sich vielleicht deswegen nicht recht eingebürgert.

Aus der großen Zahl der sonstigen Berichte über Frühbehandlung der Syphilis seien noch folgende erwähnt:

E. Hofmann und *O. Mergelsberg*¹⁾ berichten über die im Verlauf von 10 Jahren mit der Salvarsanbehandlung gewonnenen Erfahrungen an der Bonner Hautklinik. Von 91 bis zu 10 Jahren nachbeobachteten Fällen von Syphilis I mit negativer Wassermannreaktion haben sie im ganzen 4 Rückfälle (= 4·4%) zu verzeichnen, die jedoch auf unzureichende und unregelmäßige Kuren zurückzuführen sind.

Von 160 Fällen von Syphilis I mit positiver Wassermannreaktion sind im ganzen 31 rückfällig geworden (18·7%). Außerdem sind 32 Fälle (20%), die nicht dem strengen Kurmaß unterworfen worden sind, rückfallfrei geblieben. *E. Hoffmann*⁶⁾ wendet möglichst zwei kräftig kombinierte Kuren an.

Ebenso wie *Pick* lehnt *Marschalko*^{1) 2)} hohe Salvarsangaben ab und ist überzeugt, daß man auch bei der Frühheilung der Syphilis mit kleinen Gaben auskommt. Er bestreitet, daß einmalige hohe Gaben wirksamer sind als öfter wiederholte kleinere. So sind 21 Primärfälle mit negativer Wassermannreaktion frei von Rückfällen geblieben bei einer Beobachtung von einem halben bis eineinhalb Jahren. Die meisten wurden kombiniert, einige mit Salvarsan allein behandelt. Hieraus ist aber zunächst nur zu ersehen, daß das Behandlungsmaß für seronegative Primäraffekte ein verhältnismäßig geringes sein kann.

Fabry und *Jerzycki* teilen mit, daß 21 kombiniert behandelte Fälle bei der Nachuntersuchung durchweg negative Wassermannreaktion und Symptombefreiheit,

29 nur mit Salvarsan behandelte Kranke 5 serologische und 10 klinische Rückfälle gezeigt haben.

Die Ergebnisse einer nicht ausreichenden Salvarsanbehandlung können also durch die gleichzeitige Hg-Behandlung verbessert werden [siehe auch *Boas*²⁾ u. a.].

Lier hat von 34 Kranken 14 ein bis eineinhalb Jahre weiter beobachtet. Nach kombinierter Neosalvarsan-Hg-Behandlung hat er 79·4% Erfolge und 20·6% Mißerfolge, bei 9 nur mit Hg abortiv behandelten Kranken 10% Erfolge und 90% Mißerfolge gesehen.

Daraus ist aber nur zu schließen (siehe auch *Gennerich*), daß die Hg-Behandlung eine durchaus unzureichende gewesen ist (Hg. salicyl.).

Berechtigtes Aufsehen und eine längere Erörterung hat die Mitteilung von *Meirowsky* und *Leven* über „mißlungene Abortivbehandlung der sogenannten primären seronegativen Lues“ veranlaßt. Es wird darin über Mißerfolge in sieben Fällen von „seronegativer“ Primärsyphilis berichtet und im Anschluß daran erklärt, daß das „Dogma von der Abortivheilung der primären seronegativen Lues aufgegeben werden“ muß. *Gennerich*¹⁴⁾, *Zieler*⁴⁾ 5) u. a. haben auf die völlig unzureichenden Angaben hingewiesen, die diesen Fällen zugrunde liegen, so daß sie für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Abortivbehandlung mit Salvarsan überhaupt nicht verwertbar sind. Die seit der Ansteckung verflossene Zeit ist meist nicht angegeben worden, ebenso nicht der Verlauf der Wassermannreaktion, so daß die Frage der positiven Schwankung offen bleibt. Die Behandlung selber ist im ganzen unzureichend. Dafür sprechen ja auch die Neurorezidive, die *Meirowsky* und *Leven* mitgeteilt haben (3 von den 7 Fällen!).

Das gleiche gilt für die Mitteilungen von *Blanch*, *Freymann*, *Hecht*³⁾, *Kerl*³⁾, *Krömecke*, *Mulzer*²⁾, *Stümpke*⁴⁾, *Nadel* und *Nathan* (regionäre Lymphknotenschwellung usw.) u. a.

In allen diesen Fällen hat es sich um verhältnismäßig spät, bzw. bei schon ausgesprochener regionärer Drüsenerkrankung oder nur schwach behandelte Kranke gehandelt, so daß der Mißerfolg nicht gerade Wunder nimmt.

Ungünstige Ergebnisse berichtet auch *Löwenstein*. Es traten bei Primäraffekten mit negativer Wassermannreaktion nach schwachen und mittelstarken kombinierten Kuren in etwa 50% Rückfälle nach dem ersten Jahre auf. Spätrückfälle noch nach 47 Monaten. Es betrugen hier die Prozentzahlen der rückfälligen 83% bei den schwachen Kuren und 53% bei den mittelstarken Kuren. Dabei wurden allein die Neosalvarsanangen gesteigert. Die Stärke der Behandlung muß aber hier als eine durchaus unzureichende bezeichnet werden (siehe auch *Jadassohn*). Ebenso verhält es sich mit den Mitteilungen von *Pontoppidan*, *Ebel*, *Freund*⁴⁾, *Pediconi*, *O. Sachs*, *Sedláč* u. a., ebenso auch für die Fälle von *R. Müller*.

Aus der Sammelforschung von *Rost*²⁾ über die Abortivbehandlung der Syphilis geht hervor, daß bei den seronegativen Primäraffekten die

Zahl der Rückfälle 15%, bei seropositiven Primäraffekten nahezu ein Drittel (31·5%) aller Fälle beträgt*).

Dieser Bericht gibt eine gute Übersicht über die sehr verschiedenen Behandlungsverfahren, die mit und ohne Erfolg angewendet worden sind. Es erübrigt sich daher, auf diese Verfahren im einzelnen einzugehen, zumal sie untereinander nur sehr teilweise vergleichbar sind. Das geht ja auch aus den von uns angeführten Einzelheiten hervor.

Die Sammelforschung von *Rost* betrifft 3000 frische Syphilisansteckungen (Primäraffekte). Bemerkenswert ist, daß von den Rückfällen bei seronegativen Primäraffekten 1·12% und bei denen von seropositiven Primäraffekten 4% erst nach zwei und mehr Jahren beobachtet worden sind. 60% bzw. 64·75% aller Rückfälle kommen auf das erste, 23·2% bzw. 22·5% auf das zweite Jahr und noch 16·8% bzw. 12·75% auf spätere Jahre. Eine immerhin beträchtliche Zahl, wenn auch die Beziehung auf die Gesamtzahlen (s. o.) nur sehr geringe Werte (1·12% bzw. 4%) ergibt und die Gesamtbehandlung nach unseren heutigen Ansprüchen nicht immer eine ausreichende gewesen ist. Das erweisen die Zahlen einiger anderer Ärzte: So geben *Bruusgaard*, *Gennerich*, *Hofmann* und *Mergelsberg*¹⁾ u. a. an, daß die überwiegende Mehrzahl aller Rückfälle (bei regelmäßiger Nachuntersuchung vielleicht fast alle) innerhalb des ersten Jahres nach der Ansteckung zu erwarten sind. Nach mehr als zwei Jahren kann jedenfalls damit nicht mehr gerechnet werden (*Scholtz* u. a.). Es ist eben auffallend, daß gerade bei verhältnismäßig schwacher Behandlung auffallend viel Spät rückfälle (nach dem zweiten Jahre der Erkrankung) beobachtet worden sind (siehe oben *Löwenstein*). Die an sich kräftige Hg-Behandlung [z. B. bei *Boas*²⁾] ändert daran wenig.

Überblicken wir die mitgeteilten Ergebnisse, so sehen wir, daß die Angaben über die Erfolge und Mißerfolge stark voneinander abweichen. Letzten Endes ist das nicht verwunderlich, da besonders in der ersten Zeit der Salvarsanbehandlung die Grenzen noch nicht bekannt waren, welche der sogenannten Abortivbehandlung gezogen sind, d. h. welchen Bedingungen eine erfolgreiche Abortivbehandlung genügen muß. Erst mit dem Ausbau der klinischen und serologischen Erfahrungen sind allmählich die Voraussetzungen für das Gelingen einer Abortivkur genauer erkannt worden.

Wir wissen, daß für die Frühbehandlung nur Primärfälle mit dauernd negativer Wassermannreaktion günstige Aussichten bieten. Deshalb ist es auch schwierig, die Fälle der verschiedenen Berichte, besonders aus älterer Zeit, zur Verwertung heranzuziehen, da sie untereinander nicht gleichartig und gleichwertig sind. Ebenso ist es mit der Behandlung selbst. Kaum auf einem anderen Gebiete herrscht eine größere Verschiedenheit und Mannigfaltigkeit als gerade hinsichtlich der Salvarsanbehandlung. Das ergibt sich ja auch aus unserer Übersicht wie aus der Sammelforschung von *Rost*²⁾.

*) Die Sammelstatistik von *Rost* wird dadurch so ungünstig, daß ein Berichterstatter (*Bujès*, Konstantinopel) allein über 109 Rückfälle bei seronegativen (von 173) und 136 bei seropositiven (von 221) berichtet, also 63% bzw. 61·5% Rückfälle, das sind allein 45% bzw. 31% aller Rückfälle der beiden Gruppen (1602 bzw. 1391 Fälle).

Trotzdem lassen sich aus den Beobachtungen des letzten Jahrzehntes doch eine Reihe von Schlüssen ziehen, die uns Anhaltspunkte geben für die Anforderungen, die wir an eine ausreichende Frühbehandlung zu stellen haben.

Als **Frühbehandlung** bezeichnen wir die abgekürzte Behandlung mit einer bzw. auch mit mehreren Kuren bei frischen Ansteckungen und bei beginnenden Allgemeinausbrüchen (frische erste Exantheme). Als **Abortivbehandlung** rechnen wir allein diejenige mit nur einer Kur bei frischer Syphilisansteckung mit dauernd negativer Wassermannreaktion.

Von besonderer Wichtigkeit für das Gelingen einer abgekürzten Behandlung (Frühbehandlung und sogenannter Abortivbehandlung) ist die sachgemäße Auswahl der Fälle. Hierfür haben wir eine Reihe von Bedingungen zu erfüllen, auf Grund deren wir erst ein Urteil gewinnen können.

1. Stets ist durch den **Spirochätennachweis** die erfolgte Ansteckung mit Syphilis sicherzustellen. Diese kann zuweilen, z. B. bei unzuverlässiger Vorbehandlung erschwert sein. Der Nachweis wird aber wohl stets bei wiederholter Untersuchung und bei Heranziehung der Drüsenpunktion (*E. Hoffmann*) gelingen. Sollte es weder in der verdächtigen Wunde, auch nicht durch Punktion des Grundes, und ebenso in den benachbarten Lymphknoten gelingen, Spirochäten im Dunkelfeld usw. nachzuweisen, so ist es besser, zunächst abzuwarten, als ohne sichere Diagnose die Behandlung zu beginnen. Derartige Fälle stellen aber sicher große Seltenheiten dar. *Neisser*¹⁾ u. a. wollen in dringenden Ausnahmefällen (Verlobte, Eheleute usw.) auch ohne Spirochätennachweis alsbald mit der Behandlung beginnen, wenn nur die Möglichkeit einer Ansteckung vorliegt, um die Ansteckungsgefahr so rasch wie möglich zu beseitigen und die günstigen Aussichten des sehr frühzeitigen Beginnes der Behandlung nicht ungenutzt vorübergehen zu lassen. Andere [*Hoffmann*¹⁰⁾, *Zieler*³⁾ ⁶⁾ usw.] halten die Durchführung der spezifischen Allgemeinbehandlung erst dann für zulässig, wenn die Diagnose einwandfrei feststeht, unter anderem auch deshalb, weil der durch das Abwarten (bis die Wassermannreaktion positiv wird) entstehende Zeitverlust nicht allzu schwer ins Gewicht falle und durch die Regelung der Behandlung wieder einzubringen sei. Glücklicherweise bilden derartige Fälle seltene Ausnahmen und es wird dem einzelnen überlassen bleiben müssen, nach den besonderen Umständen von Fall zu Fall zu entscheiden, welchen Weg er wählen will. Eine praktische Bedeutung scheint uns die Frage der „prophylaktischen“ Behandlung für den in der Spirochätenuntersuchung Erfahrenen nicht zu haben.

2. Zu berücksichtigen ist das **Infektionsalter**, dessen Feststellung ja gelegentlich Schwierigkeiten verursacht und nicht immer gelingt. Da wir wissen, daß die Überschwemmung des Organismus mit Spirochäten schon sehr frühzeitig und sicher meist schon vor dem Auftreten des Primäraffektes erfolgt und es andererseits Fälle mit verzögerter

Wassermannreaktion gibt, so können wir genaue Anhaltspunkte nur aus der Berücksichtigung des Gesamtbefundes gewinnen. Wir können aber auf Grund der über den allgemeinen Verlauf der Frühsyphilis bekannten Erfahrungen unter Umständen schon nach den Zeitangaben des Kranken einen Schluß auf den Grad der Durchseuchung ziehen und unser Handeln darnach einrichten. Nach *Gennerich*¹⁴⁾, *Zieler*⁵⁾ ⁶⁾ u. a. sind im allgemeinen drei, höchstens vier Wochen seit der Ansteckung die oberste Grenze für die Durchführbarkeit einer Frühbehandlung mit einer Kur (sogenannte Abortivbehandlung). Liegt die Ansteckung länger zurück, so verringern sich damit auch die Aussichten auf das Gelingen der Kur und wir werden bei der Bemessung des notwendigen Behandlungsmaßes darauf Rücksicht nehmen müssen.

3. Ist die seit der Ansteckung verflossene Zeit nicht sicher festzulegen, so kann von wesentlicher Bedeutung sein, ob **benachbarte Lymphknotengruppen** bereits geschwollen sind oder nicht. Liegt eine solche Schwellung noch nicht vor, so können seit der Ansteckung im allgemeinen nicht mehr als vier bis fünf Wochen verflossen sein. Auch sonst ist das Verhalten der Lymphknoten von großer Bedeutung. Soll eine Abortivkur gelingen, so dürfen Drüsenschwellungen (multiple, schmerzlose) noch nicht vorhanden sein. Der Spirochätennachweis kann natürlich auch schon in nicht vergrößerten Lymphknoten gelingen.

Die regionäre Drüsenschwellung ist wahrscheinlich — ebenso wie die Sklerosenbildung — nicht unmittelbar auf die örtliche Spirochätenentwicklung, sondern bereits auf eine allergische, zunächst mehr örtlich beschränkte Umstimmung des Gewebes zu beziehen. An dieser Anschauung wird dadurch nichts geändert, daß eine andere biologische Allgemeinreaktion, die Wassermannreaktion, zu dieser Zeit im Blut meist noch negativ ist, da *Wassermann* selbst betont, daß sie im Reizserum des Primäraffektes schon nachgewiesen werden kann. Wir werden bei stärkerer Beteiligung der Drüsen nicht mehr erwarten dürfen, daß wir mit einer Kur eine abortive Heilung erreichen und daher solche Fälle — auch bei negativer Wassermannreaktion — von der eigentlichen Abortivbehandlung ausnehmen müssen. Das hat die klinische Erfahrung reichlich erwiesen. Dies steht auch durchaus mit den experimentellen Feststellungen im Einklang (s. o. S. 610 f.).

4. Von großer Bedeutung für die Beurteilung der Aussichten einer Abortivbehandlung ist die **Wassermannsche Reaktion**. Es hat sich hierfür als praktisch und zweckmäßig erwiesen, die Fälle von frischer Primärsyphilis zu trennen in seronegative, bei denen also die Wassermannreaktion noch negativ ist und negativ bleibt, und in seropositive mit dauernd oder vorübergehend positiver Wassermannreaktion. Für die eigentliche Abortivkur kommen nur die dauernd seronegativen Fälle in Betracht. Dazu gehört, daß die Wassermannreaktion nicht nur vor Beginn, sondern auch im Verlauf der Behandlung bei häufiger Kontrolle (zweckmäßig zweimal

wöchentlich, mindestens bei jeder Einspritzung von Salvarsan) stets negativ ausfällt. Besonders wichtig sind hierbei die regelmäßigen Untersuchungen bei den ersten Einspritzungen. Es gilt dabei zu achten auf die sogenannte „positive Schwankung“ (*Gennerich, Milian*), die in einem vorübergehend positiven Ausfall der Wassermannreaktion sich kundgibt und nach *Gennerich* auf Reizung durch freiwerdende Endotoxine beruht. Man kann diese Erscheinung zwar auch anders deuten. Sie ist aber praktisch von größter Bedeutung, da alle Fälle mit positiver, wenn auch nur vorübergehender Schwankung zu denen mit positiver Wassermannreaktion gerechnet werden müssen. Von wann ab mit dem Auftreten der positiven Schwankung zu rechnen ist, darüber äußert sich *Gennerich* folgendermaßen: „Alle Primärfälle bekommen in einem Alter von etwa vier Wochen an eine positive Schwankung der bis dahin noch negativen Wassermannreaktion, die um so länger anhält, je weiter die Ansteckung zurückliegt.“ Die Dauer der eintretenden positiven Schwankung ist bestimmend für das notwendige Behandlungsmaß. Wir haben es dann jedenfalls nicht mehr mit einem reinen Primärfall zu tun, sondern müssen ihn den seropositiven zurechnen und dementsprechend behandeln. Dieses wichtige Unterscheidungsmerkmal ist vielfach auch bei den in der Literatur berichteten Fällen unberücksichtigt geblieben und ein Teil der sogenannten „Versager“ ist zweifellos diesem Umstand zur Last zu legen (*Meirowsky und Leren* u. a.). Deshalb soll man bei der Durchführung einer Abortivkur (das gilt natürlich auch für jede erste Kur einer Frühbehandlung) während der ersten drei bis vier Wochen der Kur zweimal wöchentlich, mindestens bei jeder Salvarsaneinspritzung, die Wassermannreaktion prüfen. Später genügt wöchentliche Untersuchung. Dann werden positive Schwankungen nicht übersehen. Was den Zeitpunkt des Eintrittes der positiven Wassermannreaktion anlangt, so geht aus den neuerlichen Mitteilungen von *Eicke*, dessen Beobachtungen sich mit denen *Zimmers*³⁾ decken, hervor, daß der Zeitpunkt des Positivwerdens der Wassermannreaktion abhängig ist vom Sitze des Primäraffektes. Es hat sich gezeigt, daß die positive Wassermannreaktion bei Bändchenschankern in den meisten Fällen zwei bis drei Wochen früher auftritt als bei Eichelschankern, d. h. man muß bei jenen meist schon in der dritten bis vierten Woche, unter Umständen sogar noch früher, mit einer zum mindesten schwach positiven Reaktion rechnen, während diese bei Eichelschankern häufig in der sechsten bis achten Woche noch negativ ausfällt. **Es können hiernach also auch Fälle mit dauernd negativer Wassermannreaktion für die Abortivbehandlung ungeeignet sein.** Es sind eben stets alle Punkte (Ansteckungsalter, Lymphknoten, Wassermannreaktion, Sitz des Primäraffektes) zu berücksichtigen. Zur serologischen Prüfung können außer dem *Wassermannschen* Verfahren auch die empfindlicheren Modifikationen (*Hecht, Kaup, Stern*) herangezogen werden, ferner die Reaktionen von *Meinicke, Sachs-Georgi, Hermann-Perutz* usw.).

*Perutz*¹⁾ hat für die *Hermann-Perutzsche* Reaktion eine lehrreiche Zusammenstellung geliefert, aus der hervorgeht, daß die Wassermannreaktion allein vielleicht

nicht immer genügt, wenigstens nicht, wenn nur bei Beginn der Behandlung untersucht wird (siehe auch oben *Eicke* usw.). Nach den bisherigen Erfahrungen scheint uns die neue Trübungsreaktion von *Meinicke* einen Fortschritt in dieser Frage zu bedeuten. Wir müssen jedenfalls verlangen, daß ebenso wie die Wassermannreaktion auch die anderen Reaktionen dauernd negativ ausfallen, wenn eine Abortivkur gelingen soll.

Die Beurteilung der Primäraffekte hinsichtlich ihrer Eignung für die Abortivbehandlung nach dem Ausfall der serodiagnostischen Prüfung, insbesondere der Wassermannreaktion, scheint eine schematische zu sein und man hat sie auch eine willkürliche genannt. Das ist gewiß richtig. Denn die allgemeine Durchseuchung ist zweifellos früher vorhanden, als die Wassermannreaktion positiv ausfällt. Diese ist auch sicher ein verhältnismäßig grobes Zeichen, bzw. fällt erst positiv aus, wenn die allgemeine Durchseuchung bereits einen gewissen Grad erreicht hat. Das gilt grundsätzlich auch für die anderen Reaktionen. Die klinische Erfahrung hat aber seit Jahren die Beurteilung nach dem Ausfall der Wassermannreaktion als zweckmäßig erwiesen (*Gennerich* u. a.). Auch *Rost*¹⁾, *Zieler*³⁾ ⁵⁾, ⁶⁾ und andere Kliniker haben das längst betont. Vor einigen Jahren hat sich auch *A. v. Wassermann* für diese Auffassung ausgesprochen*).

Mutschler berichtet z. B., daß sämtliche Primäraffekte mit dauernd negativer Wassermannreaktion mit einer kräftigen Kur haben geheilt werden können, während von den mit nur einer kräftigen Kur (Salvarsan oder Salvarsan und Hg) behandelten

*) Die Ursache für diese immer wieder bestätigte Erfahrungstatsache ist noch nicht völlig aufgeklärt. Man hat daran gedacht, daß die Spirochäten zunächst (abgesehen vom Primäraffekt) nur in den Blut- und Lymphwegen des Körpers sich aufhalten („reine Spirillose“ *Wassermann*) und daß der positive Ausfall der Wassermannreaktion den Beginn der Gewebsverankerung der Spirochäten bedeute, nach deren Eintreten diese der Behandlung wesentlich weniger oder schwerer zugänglich seien. Diese Auffassung ist wohl nur eine Umschreibung der zugrunde liegenden klinischen Beobachtungen, stützt sich aber bisher nicht hinreichend auf experimentell erweisbare Tatsachen. Es sei nur daran erinnert, daß die Übertragung der Syphilis mit dem Blut von Kranken mit Primäraffekten in der Regel erst in einem Zeitpunkt gelungen ist, in dem die Wassermannreaktion bereits positiv ausfällt.

Mehr Wahrscheinlichkeit scheint uns die Anschauung zu haben, daß unter dem Einfluß der Gegenwirkung des Körpers gegen die Ansteckung und deren Ausbreitung die Spirochäten sogenannte Rezidivstämme bilden, die nun sowohl für die Schutzkräfte des Körpers als auch für unsere Heilmittel sich weniger und schwerer angreifbar erweisen als der ursprüngliche, bei der Ansteckung übertragene Stamm. Für die Syphilis selbst fehlt hierfür ebenfalls noch jeder Beweis, der für diese Anschauung verwertet werden könnte. Doch sprechen in diesem Sinne Erfahrungen, die *Stühmer*⁴⁾ bei der experimentellen Naganaansteckung des Kaninchens erhoben hat. Wenn sich für die Syphilis und ihren Verlauf der Nachweis erbringen lassen sollte, daß ähnliche Verhältnisse vorliegen, so würden dadurch die klinischen Beobachtungen über das verschiedene Verhalten der Syphilis gegenüber der Behandlung im seronegativen Stadium und nach dem Positivwerden der Wassermannreaktion experimentell gestützt werden. Daß Bakterien im Körper trotz reichlich vorhandener „Antikörper“ im weitesten Sinne giftfest werden können („latenter Mikrobismus“ usw.), ist ja eine alte Erfahrung. Für die Syphilisspirochäten liegen die Verhältnisse vielleicht ähnlich, nur daß es sich hier nicht um eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit gegenüber den Schutzkräften des Körpers handeln müßte (wie z. B. beim Typhus), sondern auch gegenüber dem Salvarsan. Vorläufig müssen wir aber zugeben, daß es sich hierbei nur um Annahmen handelt, deren Richtigkeit noch der experimentellen Sicherung entbehrt.

seropositiven Fällen 50% rückfällig geworden sind. Hier sind also wie in allen zweifelhaften Fällen stets (wenigstens) zwei Kuren notwendig.

Da nun in einzelnen Fällen trotz klinischer Eignung die Abortivbehandlung mißlungen ist — meist sind hierfür wohl Fehler in der Durchführung der Behandlung die Ursache —, so hat man die Anforderungen an die Auswahl der Fälle noch schärfer fassen wollen. Diese Bestrebungen haben hauptsächlich an die Wassermannreaktion bzw. an die Serodiagnose überhaupt angeknüpft. In Betracht kommen die „verschärften“ Methoden der aktiven Untersuchung (*Hecht*, *Stern* usw.) und daneben die Bindung in Eiswasser (nach *Jakobsthal*) und nachfolgende Bebrütung (*Graetz*).

*Zimmern*³⁾ hat unter Beziehung auf bisher nicht veröffentlichte Untersuchungen von *Graetz* auf die Möglichkeit hingewiesen, durch Verwendung aktiver Sera neben inaktivierten, durch Bindung in der Kälte, durch Kombination der Bindung in der Kälte mit anschließender Brutschrankbehandlung bei Primäraffekten mehr positive Ausfälle der Wassermannreaktion zu erhalten als bei der gewöhnlichen Untersuchung. Eine positive Schwankung, die nur bei Kältebindung oder bei Verwendung aktiver Seren eintritt, bezeichnet er als „okkulte positive Schwankung“. Er läßt nur die Frühfälle als seronegative und für die Abortivbehandlung geeignete gelten, die nicht nur dauernd negativen Ausfall der Wassermannreaktion zeigen, sondern auch die „okkulte positive Schwankung“ stets vermissen lassen.

Es ist gewiß richtig, daß diese Fälle sicher als „seronegativ“ anzusehen sind. Es scheint uns aber vorläufig der Beweis dafür zu fehlen, daß die „okkulte positive Schwankung“ ebenso beurteilt werden muß, wie die positive Schwankung bei der Wassermannreaktion nach der „Originalvorschrift“. Selbstverständlich ist das möglich. Denn wir finden ebenso wie nach den Verfahren von *Stern*, *Hecht* usw. auch bei der von *Graetz-Zimmern* gewählten Versuchsanordnung mehr positive Ausschläge bei sicherer Syphilis. Wie aber schon bei der *Sternschen* Modifikation positive Ausschläge beobachtet worden sind bei Kranken, die sicher frei waren von Syphilis, so ist das ebenso der Fall bei der Versuchsanordnung von *Graetz-Zimmern* nach Untersuchungen (*Förtig*), die *Zieler* hat anstellen lassen. Eine wirkliche („spezifische“) Verschärfung ergibt sich nur bei der Verwendung inaktivierter Seren, und zwar sowohl bei Bindung allein in der Kälte (*Jakobsthal*) als auch bei der Bindung in der Kälte und nachfolgend im Brutschrank (*Graetz*). Die Verwendung aktiven Serums ergibt im gleichen Verhältnis positive Ausschläge selbst beim Fehlen von Syphilis und ist daher auch bei Syphilis nicht verwertbar. Wenn also neben negativer Wassermannreaktion bei sicheren Primäraffekten verschärfte Methoden positiv ausfallen, so ist schwer zu sagen, ob dieser positive Ausfall ein auf Syphilis beruhender ist oder nicht, wenn überhaupt unspezifische Ausfälle vorkommen. Diese Frage scheint uns jedenfalls noch der Nachprüfung zu bedürfen. Am ehesten ist vielleicht von der *Kaupschen* Versuchsanordnung eine spezifische Verschärfung des Ausfalles der Wassermannreaktion zu erwarten (siehe auch *Langer* und *Levy-Lenz*). Wir würden dabei allerdings die Verwendung von wenigstens zwei Extrakten nebeneinander für nötig halten.

Jedenfalls empfiehlt es sich gerade bei „seronegativen“ Primäraffekten, die Seren stets nach möglichst vielen Methoden nebeneinander zu untersuchen, da gelegentlich die eine oder andere früher positiv wird (s. o. S. 625) als die Wassermannreaktion. Allerdings vermissen wir bei solchen Fällen

selten eine positive Schwankung der Wassermannreaktion im Verlauf der Behandlung.

5. Eine Abortivkur und noch mehr eine kräftige Frühbehandlung ist nur durchführbar, wenn, abgesehen von der frischen Syphilis, alle Organe völlig gesund sind. Chronische Erkrankungen innerer Organe, insbesondere chronische Vergiftungen (Alkohol, Blei, Tabak usw.), Stoffwechselstörungen (Gicht, Diabetes usw.), Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, Malaria u. a., auch wenn keine nachweisbaren Zeichen mehr bestehen (Scharlach!), verbieten eine Frühbehandlung. Übersehene Reste einer früheren Erkrankung, insbesondere längst überstandener Infektionskrankheiten, wie Scharlach u. dgl., können die schwersten Folgen bedingen. Von größter Wichtigkeit ist deshalb die Prüfung der Nierentätigkeit vor und im Verlauf der Behandlung, nicht nur bezüglich der Eiweißausscheidung. Kranke, deren Nierentätigkeit nicht einwandfrei ist, sind für eine Frühbehandlung auch bei sonstiger völliger Gesundheit nicht geeignet. Noch mehr als für die reine Salvarsanbehandlung gilt das selbstverständlich für die Frühbehandlung mit Salvarsan und Quecksilber nebeneinander.

Die allgemeinen Gesundheitsverhältnisse der Kranken erfordern eben die genaueste Berücksichtigung auch bei Abortivkuren. Ihre Vernachlässigung kann eine an sich ausreichende Behandlung (s. u.) zu einer unwirksamen werden lassen. Die Mithilfe des Körpers bzw. die Anregung seiner Schutzkräfte ist nie zu entbehren (siehe auch *E. Finger*). Denn z. B. eine an sich sehr gute, aber für den vorliegenden Fall zu kräftige Behandlung kann unter solchen Umständen ebenso einen Mißerfolg verschulden wie eine zu schwache Behandlung.

6. Notwendig ist bei den ersten Salvarsaneinspritzungen eine genaue Messung der Körperwärme. Steigt diese nach der ersten oder zweiten Einspritzung auf 38·5 oder höher an — bei sonst einwandfreiem Vorgehen —, so handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um „Spirochätenfieber“, das auf eine bereits ausgedehnte Ausbreitung der Spirochäten im Körper schließen läßt. Diese Temperatursteigerungen werden auch zu diagnostischen Zwecken benutzt, wenn die anderen Untersuchungsmethoden versagt haben (z. B. bei Mischgeschwüren mit Lymphknotenschwellung). Die Berechtigung hierzu erscheint zweifelhaft. Wohl aber wird man bei „Spirochätenfieber“ später kaum eine „positive Schwankung“ der Wassermannreaktion vermissen.

7. Was nun die **Behandlung** selbst betrifft, so müssen wir unterscheiden zwischen der eigentlichen Abortivbehandlung bei seronegativen Primärfällen nach Maßgabe der eben geschilderten Gesichtspunkte (siehe besonders unter 5) und der Frühbehandlung bei seropositiven Fällen und den Fällen mit ersten Sekundärererscheinungen.

Die erste Frage, die sich hierbei erhebt, lautet dahin, ob wir mit Salvarsan allein oder kombiniert mit Hg behandeln sollen und wann? Wie wir gesehen haben, waren seit Einführung des Salvarsans in die Syphilis-

behandlung die Meinungen hierüber geteilt. Die einen hielten das Hg nicht nur für überflüssig, sondern im Verein mit Salvarsan sogar für schädlich und gefährlich (*Duhot, Wechselmann*), die anderen hofften, durch Verwendung zweier wirksamer Mittel noch mehr zu erreichen als mit einem allein. Es unterliegt keinem Zweifel, daß man, zumal in den ersten Wochen nach der Ansteckung, die Syphilis mit Salvarsan allein heilen kann. Am ehesten wird man also auf Hg verzichten können, wenn es sich um eine noch seronegative Primärsyphilis, also um eine eigentliche Abortivkur handelt (*E. Hoffmann* zieht auch hier daneben Hg vor), während zur Durchführung der Frühbehandlung bei seropositiver Frühsyphilis bzw. bei frischen ersten Exanthemen von der Mehrzahl der Ärzte die kombinierte Behandlung vorgezogen wird. Der Grund hierfür ist vor allem darin zu suchen, daß den spezifischen Mitteln außer der Tötung der Spirochäten auch die Aufgabe zufällt, syphilitische Infiltrate zum Verschwinden zu bringen, in denen sonst Spirochäten unbeeinflußt liegen bleiben können. Deshalb sollte stets, wenn es irgend möglich ist, der Primäraffekt beseitigt werden (s. o. S. 614). Daß das Hg eine ausgezeichnete Wirkung auf syphilitisches Gewebe besitzt, ist bekannt. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß das Hg durch Auflösen der syphilitischen Gewebsveränderungen den Weg frei macht für den Angriff des Salvarsans.

Bei reinen Salvarsan-Abortivkuren werden wir, um den Zweck einer endgültigen Abtötung der Spirochäten zu erreichen, die Kur möglichst kräftig gestalten und zu diesem Zweck hohe Einzeldosen in kurzen Abständen und eine möglichst große Gesamtmenge verabfolgen. Es kommt darauf an, wirksame Einzelschläge in möglichst rascher Aufeinanderfolge auszuführen, aber ohne daß dabei irgendwelche Störungen (Nieren!) auftreten. Wenn nach diesem Grundsatz verfahren wird, wird es weniger von Belang sein, welches der verschiedenen Salvarsanpräparate gewählt wird. Richtig angewandt, werden alle zum Ziel führen. Die Gesamtgabe darf nicht zu klein sein, besonders wenn, wie jetzt meist, nur mittlere Gaben verwendet werden. Die Behandlung muß ferner mit kräftigen Gaben beginnen. Das beweisen die Tierversuche, die Erfahrungen von *Krefting*³⁾, *Spiethoff*³⁾, *Lesser*²⁾, *Scholtz* u. a. Der Beginn mit kleinen, langsam steigenden Gaben oder gar die Verzettlung kleiner Gaben über längere Zeit führt zwar nicht zu einer Salvarsanfestigkeit der Spirochäten, ist aber unwirksam. Die erste große Gabe wird leichter vertragen, wenn man ihr nach *Kolle* 24 Stunden vorher eine ganz kleine Gabe vorausgehen läßt (etwa ein Fünftel bis ein Zehntel der hohen Durchschnittsgabe*). Altsalvarsan bzw. Salvarsannatrium und die Silbersalvarsane ziehen wir hierfür vor. Wir geben im allgemeinen acht bis zehn Einspritzungen. Von Neosalvarsan wählen wir z. B. in der Regel etwa 5 bis 7 g für Männer und 4 bis 5 g für Frauen in zehn bis zwölf Ein-

*) Bei frischer Allgemeinsyphilis wird man vorsichtiger steigen, trotzdem wir auch hier beim Vorgehen nach *Kolle* keine Störungen von kräftigen Gaben gesehen haben (etwa 0·075, am folgenden Tage 0·45, dann 0·6 Neosalvarsan usw.).

spritzungen in anfänglichen Abständen von drei, später vier bis fünf Tagen. Ähnlich geht auch *E. Hoffmann* vor [siehe auch *E. Hofmann* und *Mergelsberg*²]. Sehr hohe Einzelgaben (*Krefting*, *Queyrat*, *Rasch* u. a.), z. B. über 0.4 bis 0.5 Salvarsan, verlangen längere Pausen. Wir verkennen dabei nicht, daß für viel Anfangsfälle wohl auch ein geringeres Behandlungsmaß ausreichen kann [siehe auch *Rost*²]. Zeigen sich Nebenerscheinungen (Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen), so wird man in der Dosierung vorsichtiger sein und auch die Pausen verlängern, unter Umständen sogar die Abortivkur überhaupt aufgeben müssen. Noch mehr als sonst sind bei Abortivkuren die geringsten Nebenerscheinungen peinlichst zu beachten. Bei den ersten sechs Einspritzungen wird stets die Wassermannreaktion angestellt. Ist diese regelmäßig negativ ausgefallen, so kann man sich später auf eine einmalige Blutuntersuchung in der Woche beschränken. Bei allen Primäraffekten, deren Ansteckungszeit länger als drei Wochen zurückliegt, schließen wir grundsätzlich nach Verlauf von vier bis höchstens sechs Wochen eine zweite etwas schwächere Salvarsanbehandlung an (sechs bis acht Einspritzungen, von Neosalvarsan acht bis zehn Einspritzungen). Liegt die Ansteckung länger als vier Wochen zurück, so ziehen wir für die erste Salvarsanreihe stets Hg mit heran (s. u.*).

Nach Abschluß dieser Behandlung (das gilt auch für die sonstige Frühbehandlung) wird die Wassermannreaktion zweckmäßig zunächst in Zwischenräumen von vier Wochen, später bis zum Schluß des ersten Beobachtungsjahres in solchen von sechs bis acht Wochen, dann alle drei Monate geprüft, durch drei Jahre hindurch.

Vor Abschluß der Abortivkur suchen wir in jedem Fall eine *L u m b a l p u n k t i o n* auszuführen, mindestens aber vier bis sechs Monate darnach**). Sollte sich hierbei ein pathologischer Lumbalbefund ergeben, so muß die Weiterbehandlung kräftig (wenn möglich Kalomel) durchgeführt werden. Sonst kann ein Jahr nach Abschluß der Behandlung eine Salvarsanprovokation [*Gennerich*¹] vorgenommen werden. Fällt diese negativ aus, und ebenso eine zweite ein Jahr später und ist je vier bis sechs Monate nach der Salvarsanprovokation auch der Lumbalbefund negativ, so kann der Kranke als geheilt angesehen werden.

Ist eine eigentliche Abortivbehandlung nicht mehr möglich, also bei von vornherein positiver Wassermannreaktion oder bei positiver Schwankung, d. h. bei allen Fällen mit schon bestehender Drüsenschwellung oder mit

*) Man kann in diesem Stadium im allgemeinen wohl mit einer einzigen kräftigen Kur auskommen, besonders wenn neben Salvarsan auch Hg gegeben worden ist, trotz der Bedenken der italienischen dermatologischen Gesellschaft (*Montesano*). Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles ist dabei äußerst gering, so daß wir gerade in dieser Zeit am ehesten auf eine wiederholte Salvarsanbehandlung verzichten könnten. Wir werden solche Kranke auch nicht der möglichen Schädigung aussetzen wollen, die durch einzelne giftiger wirkende Salvarsannummern bedingt sein könnte. Die zeitliche Häufung leichterer und schwererer Nebenwirkungen an einzelnen Orten ist wohl kaum anders zu erklären (siehe dieses Handbuch, *Zieler* und *Birnbaum*).

**) Die Notwendigkeit dieser Untersuchung wird in den letzten Jahren immer mehr anerkannt und gefordert.

mindestens fünf bis sechs Wochen zurückliegender Ansteckung, dann soll stets gleichzeitig mit Hg und Salvarsan behandelt werden. Selbstverständlich ist auch jetzt noch eine Heilung mit Salvarsan allein möglich, aber wesentlich schwieriger. Die Frühbehandlung muß, wenn sie erfolgreich sein soll, möglichst kräftig durchgeführt werden. Demgemäß scheiden natürlich alle Kranken aus, deren innere Organe nicht völlig gesund sind oder die an sonstigen Störungen leiden (s. o., besonders gilt das für chronische Vergiftungen und für manche solcher Kranken, die früher Infektionskrankheiten überstanden haben). Das bezieht sich sowohl auf die Anwendung des Salvarsans wie des Quecksilbers. Auch hier sind kräftige Anfangsgaben für den Erfolg oft entscheidend. Dabei ziehen wir den Beginn mit Salvarsan auch bei frischer Allgemeinsyphilis vor, zumal man Anfangsreaktionen auf Salvarsan meist vermeiden kann, wenn man eine sehr kleine Gabe am Tage vorher gibt (s. o.).

Als Quecksilberpräparate verwenden wir bei der Behandlung im Krankenhaus vorwiegend 40%iges Ol. Kalomel., für die zweite Hälfte auch Ol. ciner. (nach Zieler) vier- bis fünftägig (durchschnittlich 0·05 Hg bei Männern und 0·03 bei Frauen).

An Stelle des Hg kann wohl auch Wismut mit gleichem Erfolg gegeben werden. Eine abschließende Beurteilung ist allerdings noch nicht möglich.

Für etwas schwächliche, aber sonst gesunde Syphiliskranke kann man auch Salvarsan-Hg-Mischungen (*Linser*) verwenden, ebenfalls drei- bis vier- bis fünftägig, als Salvarsan bei Männern in der Regel 0·45 bis 0·6; bei Frauen 0·3 bis 0·45 Neosalvarsan. Auch hier ziehen wir die anderen Salvarsane (Natriumsalvarsan, Neosilber-salvarsan usw.) vor.

Das Behandlungsmaß richtet sich nach dem Verhalten der Wassermannreaktion während der Behandlung. Gewöhnlich wird man hierbei mit etwa 10 bis 12 Salvarsan- und 12 bis 16 Kalomeleinspritzungen für die erste Kur auskommen. Jedenfalls ist es wichtig, die Kur noch einige Zeit nach dem Umschlagen der Wassermannreaktion fortzusetzen, entsprechend den sonstigen Grundsätzen.

Ist die Anwendung von Hg und Salvarsan nebeneinander nicht durchführbar, so gelingt ein Erfolg vielleicht auch noch, wenn man der Behandlung mit Salvarsan die mit Hg folgen läßt.

Es ist hierbei zu beachten, daß für die Frühbehandlung die Anwendung des Salvarsans das Wichtigere ist und daß eher die Behandlung mit Hg abgeschwächt werden kann als die mit Salvarsan, wenn etwa die Durchführung der Behandlung mit Hg und Salvarsan nebeneinander Schwierigkeiten macht.

Der ersten Kur folgen weitere (1 bis 3) in bestimmten Abständen, derart, daß wir vier bis fünf Wochen nach Abschluß der Salvarsanbehandlung wieder mit Salvarsan beginnen, in gleicher Stärke oder schwächer als das erstemal (acht bis zehn Einspritzungen). Die folgenden sollen erst nach einer Pause von acht bis zehn Wochen nach dem Abschluß folgen (sechs

bis acht Einspritzungen). Sind mehr als drei derartige Salvarsanreihen nötig (erste und dritte mit Hg), dann geht man zu intermittierender Behandlung über.

Die Ruhepause nach der ersten Hg-Kur soll, zumal bei Kalomel oder Ol. einer., zweieinhalb bis drei Monate betragen. Das gleiche gilt für eine kräftige Einreibungskur (40 bis 50 Einreibungen). Bei milden Hg-Kuren (lösliche Salze, 30 Einreibungen usw.) genügt meist eine Pause von acht Wochen. Bleibt die Wassermannreaktion während der Wiederholungskur negativ, fehlt auch eine positive Schwankung nach der ersten Einspritzung, so wird man auch nach der zweiten Kur abwarten können, wenn die erste Kur spätestens fünf bis sechs Wochen nach der Ansteckung begonnen worden war. Sonst sind weitere Kuren anzuschließen, insbesondere auch bei pathologischem Liquorbefund. Dann hat natürlich eine regelrechte „chronisch intermittierende“ Behandlung einzusetzen.

Bei früher allgemeiner Syphilis (erste Exantheme) und bei älteren Primäraffekten reichen zwei Kuren oft nicht aus. Hier sind im allgemeinen drei bis vier nötig. Das klinische und serologische Verhalten muß in jedem einzelnen Fall bei der Bemessung der Kurstärke den Ausschlag geben. Im allgemeinen kann die Stärke allmählich nachlassen, wenn auch möglichst kräftige Durchführung, ganz besonders der ersten Kur, für den Erfolg der (gegen früher) abgekürzten Behandlung notwendig und entscheidend ist.

Die Hauptgesichtspunkte sind wohl überall die gleichen oder wenigstens ähnliche (siehe z. B. *E. Hoffmann* u. a.). *Gennerich*¹⁵⁾ rechnet für seronegative Frühsyphilis (zwei bis dreieinhalb Wochen nach der Ansteckung) eine kombinierte Kur, für solche mit positiver Schwankung eineinhalb bis zwei Kuren, für seropositive Primärsyphilis zwei bis zweieinhalb, ebenso für frische Sekundärsyphilis bei Frühbehandlung, sonst drei bis vier intermittierende kombinierte Kuren mit drei Monaten Pause. In den Pausen gibt er mit zwei- bis dreiwöchigen Abständen 0'45 Natriumsalvarsan und führt in der ersten Hälfte der Pause (sechs Wochen lang) eine Karlsbader Kur durch.

Die Frage, ob wir im einzelnen Fall einen Dauererfolg erzielt haben, kann nur durch mehrjähriges (drei bis vier Jahre) Freibleiben des Kranken von klinischen und serologischen Erscheinungen bei regelmäßiger Nachuntersuchung entschieden werden. Wir wissen ja, daß noch nach Jahren Rückfälle sich einstellen können, wenn sie auch die Ausnahme bilden (s. o. S. 622). Demgemäß kann auch die Heiratserlaubnis nicht früher als drei Jahre nach Verschwinden der Erscheinungen erteilt werden, und zwar nach entsprechender Provokation und nach Prüfung des Lumbalbefundes (s. o.).

* * *

Wir haben hier die Bedingungen vorzuführen versucht, von denen der Erfolg einer Frühbehandlung der Syphilis abhängt. Wir haben gesehen, daß es, gemessen an dem außerordentlich chronischen Verlauf, nur enge Grenzen sind, innerhalb deren eine Abortivheilung mit Salvarsan, dem hierfür bei weitem wichtigsten Mittel, in Frage kommt und Aussicht auf Erfolg hat. Es sollte mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß auf die richtige Auswahl der für die Abortivbehandlung — das

gilt auch für die Frühbehandlung im weiteren Sinne — geeigneten Fälle und auf die sachgemäße Salvarsananwendung alles ankommt. Wenn nach diesen Gesichtspunkten und Behandlungsgrundsätzen verfahren wird, dann kann der Erfolg ziemlich sicher (siehe auch *Mutschler*) vorausgesagt werden und dann werden auch die von den einzelnen Ärzten erreichten Erfolge noch größere Übereinstimmung zeigen, als dieses bisher der Fall war. Mangelnde Auswahl und unzureichende Behandlung haben bisher die meisten Mißerfolge verursacht. Selbstverständlich kann man auf verschiedenen Wegen das Ziel einer Frühheilung der Kranken erreichen; nicht nur in der oben angegebenen Weise. Aber je früher und je kräftiger die Behandlung einsetzt, insbesondere mit Salvarsan, um so leichter ist das Ziel einer Frühheilung der Syphilis zu erreichen. Denn die Art der ersten Behandlung entscheidet über das Schicksal des Syphiliskranken. Versagt die Frühbehandlung, so ist meist ein besonders hartnäckiger Verlauf die Folge. Eine zuverlässige Heilung ist mit größter Wahrscheinlichkeit überhaupt nur bei früher Syphilis vorauszusagen, aber auch hier eigentlich nur durch eine Reinfektion mit Sicherheit zu erweisen (*E. Finger*).

Literatur.

- Alexander A.*, Derm. Wochenschr. 1919, Bd. 69, S. 539.
Almquist J., Derm. Wochenschr. 1913, Bd. 56, S. 41.
Arning E., Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 39.
*Arzt L.*¹⁾, Wiener med. Wochenschr. 1922, Nr. 26, S. 1111.
 — ²⁾, Frühdiagnose und Frühtherapie der Syphilis. Wien 1923, *Ricola*-Verlag.
Arzt L. und *Kerl W.*, Derm. Zeitschr. 1920, Bd. 29, S. 1.
Bäumler Chr., Syphilis. Dritte Auflage, 1886.
Benario, in *Ehrlich*, Abhandlung über Salvarsan, Bd. III, S. 100.
*Berger Fr.*¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 15.
 — ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 43.
*Bering Fr.*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 34.
 — ²⁾, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 73, S. 900.
Blanck, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 21, und 1921, Nr. 13.
Blaschko A., Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 12.
*Boas H.*¹⁾, Hospitaltidende 1922, Nr. 46.
 — ²⁾, 5. Kongress d. nord. dermat. Ver. Stockholm 1922. Bericht: Förhandlingar vid Nordisk dermat. Förenings, Femte Moete. S. 247.
 — ³⁾, Acta dermat-venereol. 1922, Bd. 3, S. 559.
 — ⁴⁾, Hospitaltidende 1923, Nr. 8, S. 153.
Bodländer Fr., Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 12.
Bruck W., Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 47, S. 1624.
Bruhns C., Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 41.
Bruns A., Derm. Wochenschr. 1924, Bd. 78, S. 661.
Citron J., Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 13.
*Cornaz G.*¹⁾, Revue de la Suisse romande 1922, Nr. 9, S. 595.
 — ²⁾, Revue de la Suisse romande 1923, Nr. 3, S. 133.
Coviso J. S. und *Bejarano J.*, Actas dermo-sifiligr. 1922, Nr. 2, S. 68.
Decrop und *Salle*, Bull. de la soc. de dermat. et de syph. 1922, Nr. 7, S. 326.

- Delbanco E.*, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, S. 440.
Deutsch H., Derm. Wochenschr. 1919, Bd. 69, S. 731.
Dind, Schweizer med. Wochenschr. 1923, Nr. 42, S. 965.
Duhot R., Revue belge d'urologie et de dermat. syphiligr. 1921. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 17, S. 653.
Ebel O., Derm. Wochenschr. 1923, Bd. 76, S. 109.
Ehrlich P.¹⁾, Abhandlung über Salvarsan, Bd. II, S. 547.
— ²⁾, Abhandlung über Salvarsan, Bd. II, S. 559.
— ³⁾, Abhandlung über Salvarsan, Bd. III, S. 580.
Picke H., Derm. Zeitschr. 1919, Bd. 27, H. 6.
Eliasberg J., Derm. Zentralbl. 1914, Bd. 17, S. 7.
Fabry J.¹⁾, Med. Klin. 1912, Nr. 34.
— ²⁾, Med. Klin. 1913, Nr. 51.
— ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 44.
— ⁴⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 49.
— ⁵⁾, Med. Klin. 1922, Nr. 43, S. 1369.
Fabry J. und Fischer A., Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 18.
Fabry J. und Jerzycki, Med. Klin. 1912, Nr. 5.
Favento, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 41.
Fischl¹⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 37.
— ²⁾, Med. Klin. 1922, Nr. 6, S. 195.
Finger E., Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 129.
Foertig H., Derm. Wochenschr. 1924, Bd. 78, S. 668.
Frei W., Arch. f. Derm. u. Syph. 1923, Bd. 144, S. 365.
Freund E.¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51.
— ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 2.
— ³⁾, XVII. riun. d. soc. ital. di dermat e sifiligr. Bologna 1920. Bericht 1921, S. 460.
— ⁴⁾, Giorn. ital. d. malattie vener. e. d. pelle 1922, Bd. 63, S. 316.
Freymann, Med. Klin. 1920, Nr. 39.
Frühwald R.¹⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 39.
— ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 45.
Galewsky¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 48.
— ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10, S. 352.
Gennerich W.¹⁾, *Ehrlich*, Abhandlung über Salvarsan, Bd. III, S. 35.
— ²⁾, *Ehrlich*, Abhandlung über Salvarsan, Bd. II, S. 537.
— ³⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
— ⁴⁾, Med. Klin. 1910, Nr. 41.
— ⁵⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 46.
— ⁶⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 40.
— ⁷⁾, Veröffentlichungen a. d. Gebiete d. Marinesanitätswesens 1911, H. 3.
— ⁸⁾, Zeitschr. f. Chemother. 1912, Bd. I, S. 69.
— ⁹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 43.
— ¹⁰⁾, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10.
— ¹¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 35.
— ¹²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 45.
— ¹³⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 34.
— ¹⁴⁾, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50.
— ¹⁵⁾, Derm. Zeitschr. 1921, Bd. 33.
Gérone A. und Gutmann C., Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48.

- Gibbard, Harrison und Cane.* Journ. of the royal Army med. Corps, September 1912, Nr. 3. Ref. *Ehrlich*, Abhandlung über Salvarsan, Bd. III, S. 100.
- Glaser F.*, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
- Gutmann C.*, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13.
- Habermann R. und Sinn O.*, Derm. Zeitschr. 1920, Bd. 29, S. 321.
- Haccius A.*, Med. Klin. 1912, Nr. 33.
- Hauck L.*, Med. Klin. 1919, Nr. 24.
- Hecht H.¹⁾*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 44.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 37. Ref. S. 2030.
- ³⁾, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, S. 97.
- ⁴⁾, Derm. Wochenschr. 1922, Bd. 74, S. 300.
- Hermann O. und Perutz A.*, Med. Klin. 1911, Nr. 2.
- Heuck W. und Jaffé J.*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 6.
- Hoffmann E.¹⁾*, Derm. Zeitschr. 1908, Bd. 15, S. 292.
- ²⁾, Med. Klin. 1910, Nr. 33.
- ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 15. Ref.
- ⁴⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 13.
- ⁵⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.
- ⁶⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 23.
- ⁷⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 27.
- ⁸⁾, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 41.
- ⁹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 5.
- ¹⁰⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 36.
- ¹¹⁾, Therapie der Gegenwart 1922, H. 1, S. 11.
- Hoffmann E. und Hofmann Ed.*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20, S. 620.
- Hoffmann E. und Jaffé J.*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 29.
- Hofmann E.¹⁾* und *Mergelsberg O.*, Derm. Zeitschr. 1921, Bd. 35, S. 1.
- Hofmann E.²⁾* und *Mergelsberg O.*, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 50, S. 1516.
- Hudelo L.*, Bull. médicale 1922, Nr. 41, S. 799.
- Irvine H. G.*, Arch. of Derm. and Syph. 1924, Bd. 9, S. 231.
- Jadassohn J.*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24 u. 25.
- Jakoby*, Arch. of Derm. and Syph., Oktober 1920, Bd. 2, Nr. 4. Ref. Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, Nr. 517.
- Kafka¹⁾*, Ärztlicher Verein Hamburg, 11. Oktober 1921. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 49, S. 1512.
- ²⁾, 12. Kongreß d. d. dermat. Ges. Hamburg 1921. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, Bd. 138, S. 78.
- Karl K.*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 31.
- Kannengiesser*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.
- Katz Th.*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 42.
- Kaup J.*, Arch. f. Hygiene 1917, Bd. 87.
- Kerl W.¹⁾*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 46.
- ²⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17.
- ³⁾, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2, S. 42.
- Klausner E.*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 44.
- Klingmüller V.*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 41.
- Kobrak F.*, Med. Klin. 1921, Nr. 5.
- Kohrs Th.*, Derm. Zeitschr. 1920, Bd. 29, S. 30.
- Kolle W.*, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 39.

- Kopp K.*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 5.
Krefting R.¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 45.
 — ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 33.
 — ³⁾, Derm. Zeitschr. 1922, Bd. 36, S. 28.
Kreibich A., Med. Klin. 1919, Nr. 7.
Kromeyer E.¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 39.
 — ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 37.
Krömecke F., Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 18, S. 668.
Kyrle J.¹⁾, Derm. Zeitschr. 1922, Bd. 35, S. 313.
 — ²⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 42, S. 820.
Langer H., Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 18.
Ledermann R., Med. Klin. 1910, Nr. 50.
Lenartowicz, Polska gazeta lekavke 1922, Nr. 48 u. 49, S. 898 u. 917.
Lesser E., Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 11.
Lesser F.¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 4.
 — ²⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 37.
 — ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 2.
 — ⁴⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24.
Leven, Derm. Wochenschr. 1920, Bd. 70, S. 369.
Levy-Lenz, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 18.
Lier W., Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 46.
Lindenheim H., Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 46.
Linsner P., Med. Klin. 1919, Nr. 41.
Loeb H., Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 12.
Löwenstein, Derm. Zeitschr. 1921, Bd. 32, S. 223.
Marschalko von Th.¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 5.
 — ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34.
Marschalko und Veszprémi, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 26.
Martin H., Derm. Zeitschr. 1924, Bd. 40, S. 139.
Martinotti, Soc. ital. di dermat. e sifilogr. Rom 1921. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1922, Bd. 63, S. 207.
Meinicke E.¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33.
 — ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 12.
Meirowsky, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16, S. 36.
Meirowsky und Leven¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 36.
 — — ²⁾, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, S. 611.
 — — ³⁾, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 4.
Meynet P., Presse méd. 1923, Nr. 65, S. 714.
Mibelli, Soc. ital. di dermat. e sifilogr. Rom 1921. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1922, Bd. 63, Nr. 281.
Michaelis L.¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33.
 — ²⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
Moldovan J., Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35 u. 36.
Montesano V., Rass. di studi sessuali 1922, Nr. 1, S. 60.
Morath W., Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 45.
Mühlpfordt Herbert, Derm. Wochenschr. 1923, Bd. 76, Nr. 26a, S. 615.
Müller Hugo¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1.
 — ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 8.
 — ³⁾, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 23.

- Müller Hugo*⁴⁾, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 36.
- Müller R.*, Derm. Zeitschr. 1916, Bd. 23, S. 395.
- Müllern-Aspegren*, Förhandlingar vid Nordisk dermat. Förenings, Stockholm 1922, S. 259.
- Mulzer P.*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 14.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 22.
- Mutschler R.*, Arch. f. Derm. u. Syph. 1924, Bd. 147, S. 107.
- Nadel A.*, Derm. Wochenschr. 1924, Bd. 78, S. 481.
- Nathan E.*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16.
- Nathan E. und Martin H.*, Derm. Zeitschr. 1923, Bd. 38, S. 321.
- Neisser A.*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 41.
- ²⁾, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911.
- ³⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 2.
- ⁴⁾, Derm. Zeitschr. 1914, Bd. 21, Ref. S. 978.
- ⁵⁾, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 13.
- Neisser A. und Kuznitsky*, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
- Notthafft von*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 13.
- Oppenheim M.*, Med. Klin. 1912, Nr. 24.
- Pediconi P.*, Il Policlinico 1922, Nr. 29, S. 937.
- Perutz A.*¹⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr. 51.
- ²⁾, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 73, S. 1319.
- Pick W.*, Med. Klin. 1913, Nr. 23.
- Pinard M.*, Paris méd. 1922, Nr. 9, S. 187.
- Pinkus F.*¹⁾, Med. Klin. 1912, Nr. 33.
- ²⁾, Med. Klin. 1914, Nr. 21.
- Polland R.*, Wiener klin. Wochenschr. 1924, Nr. 7.
- Pontoppidan*, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 136, S. 135.
- Queyrat L.*, Paris méd. 1922, Nr. 9, S. 177.
- Queyrat, Malvoz und Halkin*, Presse méd. 1923, Nr. 65, S. 712.
- Rasch C.*¹⁾, Nordisch bibliotek. f. terapi 1922, Bd. 3, H. 2.
- ²⁾, Hospitaltidende 1922, Nr. 15, S. 97.
- Rhodin N.*, Derm. Wochenschr. 1916, Bd. 62, S. 274.
- Riecke E.*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 50.
- Rissom*, Med. Klin. 1912, Nr. 11.
- Rost G.*¹⁾, Derm. Zeitschr. 1916, Bd. 23, S. 147.
- ²⁾, Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, Bd. 138, S. 89.
- Ruhl K.*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 22.
- Sachs O.*, Wiener med. Wochenschr. 1922, Nr. 9, S. 393.
- Sachs-Georgi*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 16.
- Salomon*, Hundertjahrfeier deutscher Naturforscher und Ärzte. Leipzig 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, Bd. VII, S. 163.
- Sandmann F.*, Derm. Zeitschr. 1908, Bd. 15, S. 289.
- Schindler K.*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 20.
- ²⁾, Med. Klin. 1913, Nr. 9.
- Schmitt A.*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 28.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 13.
- Schönberger J.*, Med. Klin. 1913, Nr. 17/18.
- Scholtz W.*¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 13.
- ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 17.

- Scholtz W.* und *Riebes E.*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 30.
- Schreiber E.*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23, S. 1061.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 17.
- ³⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 34.
- Scomazzoni*, Soc. ital. di dermat. e sifilogr. Rom 1921. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1922, Bd. 63, S. 343.
- Sedlák V.*¹⁾, Bratislavské lékarske listy 1922, Nr. 10, S. 353.
- ²⁾, Bratislavské lékarske listy 1922, Nr. 10, S. 362.
- Silberstein S.*, Arch. f. Derm. u. Syph. 1923, Bd. 143, S. 334.
- Spiehoff B.*¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 4.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39, S. 2204.
- ³⁾, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 21.
- Spietschka Th.*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 24.
- Stern K.*¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 13.
- ³⁾, Derm. Wochenschr. 1922, Bd. 74, S. 235.
- Stroscher*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18.
- Stühmer A.*¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 17.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.
- ³⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 45.
- ⁴⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 5 bis 7.
- Stümpke G.*¹⁾, Med. Klin. 1911, Nr. 17.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 22.
- ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 9.
- ⁴⁾, Med. Klin. 1921, Nr. 12, S. 337.
- Tartaru C.*, Annales de dermat. et de syph. 1923, S. 243.
- Thalmann*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 13.
- Thomsom M. S.*, Brit. journ. of dermat. 1923, Nr. 1.
- Touton*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 11.
- ²⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13.
- Tzanck*, Presse méd. 1923, Nr. 65, S. 713.
- Ullmann K.*¹⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 316.
- ²⁾, Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 49.
- Veckl V.*, Arch. of dermat. and syph. 1922, Bd. 6, S. 318.
- Villarejo*, Progr. de la clin. 1922, Jg. 10, Nr. 124, S. 76.
- Voss*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 10.
- Wagner R.*, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, S. 433.
- Wassermann A. v.*, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 33.
- Wechselmann W.*¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 30, 34.
- ³⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
- ⁴⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
- ⁵⁾, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 28.
- ⁶⁾, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 24.
- ⁷⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 17.
- ⁸⁾, Med. Klin. 1919, Nr. 34.
- Wechselmann W.* und *Arnheim G.*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 19.
- Wechselmann W.* und *Dinkelacker E.*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 25.
- Wechselmann W.* und *Eicke H.*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10.

- Weintraud W., Med. Klin. 1910, Nr. 43.
- Werther J.¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 10.
- ²⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 22.
- Wirz Fr., Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14, S. 429.
- Wolff A. und Mulzer P.¹⁾, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 31.
- — ²⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 19.
- Wüstenberg H., Ehrlich, Abhandlungen über Salvarsan, Bd. III, S. 129.
- Zeissl M. v.¹⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 12.
- ²⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 11.
- ³⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 34.
- ⁴⁾, Berliner klin. Wochenschr. 1916, Nr. 14.
- Zieler K.¹⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 44.
- ²⁾, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 47.
- ³⁾, Klin.-ther. Wochenschr. 1913, Nr. 1.
- ⁴⁾, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46, S. 1335.
- ⁵⁾, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8, S. 242.
- ⁶⁾, Die Geschlechtskrankheiten, II. Auflage. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1922.
- ⁷⁾, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 13.
- Zimmern F.¹⁾, Derm. Zeitschr. 1920, Bd. 30, S. 228.
- ²⁾, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 72, S. 443.
- ³⁾, Derm. Wochenschr. 1921, Bd. 73, S. 1080.
- Zürn C., Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 36.
-

Reine Salvarsanbehandlung.

Von Prof. Dr. **Oscar Naegeli**, Bern.

Die reine Salvarsanbehandlung der Syphilis ohne Heranziehung anderer Spezifika wird von einer geringeren Zahl von Syphilidologen prinzipiell bevorzugt, von den meisten dagegen nur unter gewissen Umständen in Anwendung gebracht. Die Vertreter der ersten Gruppe, zu denen *Dind*, *Fabry*, *Duhot-Kolle*, *Krefting*, *Fr. Lesser*, *Leredde*, *Nolten*, *Sicard*, *Spiethoff*, *Wagner*, *Wechselmann*, *Stanley Wyard* u. a. gehören, sind davon überzeugt, daß das anerkannt am stärksten, vielleicht sogar allein direkt spirillocid wirkende Salvarsan imstande sei, die Sterilisation, d. h. die Vernichtung der in den Organismus eingedrungenen Spirochäten ohne Zuhilfenahme anderer Heilmittel herbeizuführen. Sie erinnern an das, allerdings zum Teil von der Höhe der Salvarsandosis abhängige, in wenigen Stunden oder Tagen (*Riebes*, *Steyskal*, *Bruhns*, *W. Frei* u. a.) erfolgende Verschwinden der Spirochäten aus syphilitischen Hautläsionen, und weisen darauf hin, daß ein Unterschied nicht bemerkt werde, wenn man nebenbei noch Quecksilber oder Jodkali einverleibe. Ferner machen sie geltend, daß die klinischen Läsionen der Syphilis an der Haut und an den Schleimhäuten in allen Stadien der Krankheit ebenso rasch beseitigt werden durch ausschließliche Salvarsantherapie wie durch Kombination mit einem oder mehreren anderen Spezifikis — Quecksilber, Jodkali und neuerdings Wismut — und sind der Meinung, daß auch keine Statistiken vorliegen, welche beweiskräftig wären für ein rascheres Beheben der syphilitischen Alterationen in Blut und Liquor oder für bessere Dauerresultate bei kombiniertem Vorgehen.

Bei vergleichenden Beobachtungen zwischen gleichzeitig kombinierter Salvarsan-Quecksilberbehandlung und reiner Salvarsantherapie fand *Treupel* keinen Unterschied weder im Umschlagen der *Wassermannschen* Reaktion noch in der Dauerwirkung der beiden Methoden. Dies konnte *Wagner* bestätigen für die Fälle mit voller Ausnutzung des Salvarsans im Sinne *Spiethoffs*. Allerdings gelangten andere Autoren, z. B. *W. Loewy* (*Hoffmannsche Klinik*), zu entgegengesetzten Resultaten.

Daneben wird die stärkere Belastung des zumal kranken menschlichen Organismus sowohl bei gleichzeitiger als bei vorangehender oder nachfolgender Einverleibung so differenter Medikamente wie Salvarsan und Quecksilber betont. Es wird hervorgehoben, daß außer den oft recht beträchtlichen Störungen des Allgemeinbefindens durch die besonders wirksamen Injektionen

ungelöster Quecksilbersalze unerwünschte Nebenwirkungen der Quecksilberbehandlung in Form eigentlicher Organschädigungen eine ungehinderte Durchführung der Salvarsantherapie verunmöglichen können. Von *Wechselmann* wird namentlich die Gefahr der „Nierensperre“ geschildert, die nicht nur bei auftretender Eiweißausscheidung vorhanden ist, sondern auch gefürchtet werden müsse bei Nierenfunktionsstörungen anderer Natur.

H. Eicke hat in Gemeinschaft mit *Wechselmann* nachgewiesen, daß im Tierversuch mit Sublimat vorbehandelte Tiere gegen Salvarsan viel empfindlicher sind als nicht vorbehandelte Tiere. Dieser Vorbehalt ist nicht gebunden an eine Eiweißausscheidung durch die Nieren. Es hat sich bei klinischen Untersuchungen gezeigt, daß bei Hg-Therapie in relativer und wechselnder Weise gehemmte Ausscheidung von Wasser und körperfremden Stoffen besteht. Es handelt sich dabei nicht um einen permanenten Zustand, der aber gefährlich werden kann, wenn gerade Salvarsan gegeben wird. Es gibt, wie an Hand weiterer exakter Prüfungsmethoden der Nierenfunktion durch Wasserversuche, Milchzucker- und Jodkaliprobe nachzuweisen ist, nach Quecksilberapplikation Niereninsuffizienzerscheinungen, die sich durch die Eiweißversuche allein nicht feststellen lassen.

Bei andersartiger Versuchsanordnung der Nierenfunktionsprüfung konnte *Umansky* 1920/21 an meiner Klinik bei vergleichenden Untersuchungen zwischen mit Quecksilber und Salvarsan kombiniert oder nur mit einem Mittel behandelten Syphilitikern keine verwertbaren Unterschiede erheben gegenüber den ebenfalls schwankenden Ausscheidungsverhältnissen Nichtsyphilitischer (Gonorrhöiker und Hautkranker).

In diesem Zusammenhang bemerken *Eicke* und *Rose*, es stehe nun einmal toxikologisch fest, daß das Quecksilber schwere Nierenschädigungen hervorrufen könne, so daß das Salvarsan nicht diejenigen Verhältnisse vorfinde, die zu seiner reaktionslosen Erträglichkeit erforderlich seien.

Endlich vertreten mehrere Autoren neuerdings die Ansicht, daß die in den letzten Jahren häufiger gewordenen Salvarsanexantheme, Ikterus und anderweitigen Nebenwirkungen teilweise auf das Konto der Kombinations-therapie mit Quecksilber zu schreiben seien, infolge der Störung in der Ausscheidung des Salvarsans, namentlich bei gleichzeitiger Verabfolgung verschiedener Schwermetalle, z. B. Silbersalvarsan und Quecksilber, oder anderswie bedingter Herabsetzung der Salvarsantoleranz bei den kombinierten Methoden.

In meiner Klinik und Privatpraxis, wo mit Ausnahme einer Serie von zirka 80 mit Silber-, Neosilbersalvarsan oder Novarsol (*Burmann*) rein behandelten Syphilitikern die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Quecksilber oder mit Wismut kombinierte Kuren erhielten, wurden in den letzten vier Jahren elf Salvarsanexantheme beobachtet, alle bei kombinierter Therapie.

Besonders verständlich erscheint die Stellungnahme der „modernen Antimercurialisten“ dann, wenn sie sich auf den Standpunkt *Fr. Lessers'* stellen, der dem Quecksilber, das heute neben dem Wismut zur Kombination mit Salvarsan vornehmlich in Betracht fällt, überhaupt jede spirillicide Fähig-

keit abspricht und es mit dem Jodkali zu den Mitteln zählt, welche nur die Resorption des syphilitischen Granulationsgewebes fördern. Dabei könnte man die Möglichkeit erwägen, ob nicht unter dem Einfluß der Quecksilberwirkung sogar die Tätigkeit des Organismus gestört werde, welche auf die Bildung von eigenen Abwehrmaßnahmen gegen die Syphilis hinzielt.

Aber auch die viel zahlreicheren Anhänger der kombinierten Therapie sind unter gewissen Voraussetzungen genötigt, auf die Anwendung des Quecksilbers — oder des Wismuts — zu verzichten, um sich der ausschließlichen Salvarsanbehandlung zuzuwenden. Einmal kommt die Kombinationstherapie mit Quecksilber bei angeborener oder erworbener Überempfindlichkeit gegen Quecksilber nicht in Betracht.

Sie muß auch unterbleiben, wenn gefahrbringende Nebenwirkungen des Quecksilbers (Stomatitis, Eiweiß) in Erscheinung treten. Ferner wird die kombinierte Behandlung dadurch begrenzt, daß in manchen Fällen die Behandlung mit Salvarsan allein fortgesetzt werden muß, wenn die Gesamtdosis des einverleibten Quecksilbers eine Höhe erreicht hat, die Kumulationserscheinungen bei der Fortsetzung der Quecksilberdarreichung befürchten ließe. Da aber bei den letztgenannten Möglichkeiten eine Quecksilberzufuhr der alleinigen Salvarsantherapie voranging, können wir hier nicht mehr von reiner Salvarsanbehandlung sprechen. Dagegen gehören hierher außerdem alle diejenigen Fälle, bei denen die Quecksilbertherapie infolge des gleichzeitigen Vorhandenseins anderer Krankheiten ausbleiben muß, welche zu den Kontraindikationen gegen Quecksilberbehandlung zählen.

In der Literatur finden sich des weitern Vorschläge, die dahin gehen, es möchte die Kombinationstherapie mit Quecksilber bei der Verwendung von Metallsalvarsanen, z. B. Silbersalvarsan, unterbleiben (*Gennerich, Schindler-Hanau*) oder es solle nur bei der ersten, möglichst intensiven Kur das Quecksilber mitverwendet, und später mit Salvarsan allein weiter behandelt werden, oder endlich, die kombinierte Methode habe nur volle Berechtigung bei generalisierter Syphilis, nicht jedoch bei seronegativer Primärlues, wo man sicher mit Salvarsan allein auskomme (*Feldmann; Galewsky* für Abortivkur).

Zweifellos macht sich neuerdings wieder eine ganz ausgesprochene Tendenz zur Zurückdrängung des Quecksilbers bemerkbar. Die bereits erwähnten Argumente werden gekräftigt durch neuerliche Feststellungen am Tierexperiment, wobei sich ergab, daß zwar syphilitische Kaninchen alle Quecksilberpräparate besser ertragen als gesunde Tiere — ähnlich wie man Patienten mit tertiärer Lues durchschnittlich viel höhere Jodkalidosen geben kann als Gesunden —, daß jedoch andererseits die meisten Quecksilberverbindungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis eine Wirkung auf die Spirochäten erst bei Dosen zeigen, die ganz in der Nähe der tödlichen liegen oder mit ihr zusammenfallen (*W. Kollé*).

Nach *Kollé* ließ sich aber auch in Tierversuchen der exakte Beweis dafür erbringen, daß in der Frühperiode die Sterilisation ebenso sicher mit der reinen Salvarsantherapie gelingt wie unter Heranziehung des Quecksilbers, in einem späteren Stadium dagegen unter Umständen dieses Ziel überhaupt nicht mehr erreicht werden kann.

Daß beim Menschen der Gesamtverlauf der Syphilis bei der Quecksilberbehandlung aber nicht günstiger sein soll als ohne Behandlung, und daß die Heilungen nach Quecksilber durchwegs als Spontanheilungen anzusehen seien, wie *Fr. Lesser* meint, scheint mir zum mindesten nicht bewiesen. Einer solchen Behauptung könnte die groß angelegte, umfangreiche und namentlich infolge ihrer über lange Zeit verfolgten Beobachtungen wertvolle Statistik von *Pilez* und *Mattauschek* gegenübergestellt werden, die wie die Erfahrungen *Alfred Fourniers* für eine im allgemeinen günstige Beeinflussung des Quecksilbers auf den Verlauf der Syphilis sprechen.

Bei dem Ausbau der Salvarsantherapie der Syphilis im Laufe von zwölf Jahren hat man erkannt, daß, wenn auch in Einzelheiten Meinungsdivergenzen zurückgeblieben sind, feste Grundzüge bei der Salvarsanbehandlung der Syphilis die Durchführung unserer Maßnahmen leiten müssen. Nachdem der Erreger der Lues entdeckt war, sein Vorhandensein in klinischen Veränderungen nachgewiesen und bei gewissen serologischen Befunden angenommen werden konnte, und nachdem man in den Besitz einer vorzüglichen Heilmethode gelangt war, ist die früher übliche symptomatische durch die allein wissenschaftliche kausale Behandlung verdrängt worden. Unser Bestreben geht demzufolge dahin, die in den Körper eingedrungenen Krankheitskeime restlos zu vernichten, und wir können uns nicht mehr mit der Beseitigung der Krankheitssymptome begnügen.

Die meisten Syphilidologen der Gegenwart betrachten dieses Ziel im Prinzip als erreichbar, wie aus der Umfrage *Bancalaris* hervorgeht (*Audry, Barthélémy, Bertarelli, Bodin, Brocq, Carle, Civatte, Darier, Dubreuilh, Dubois, Friedmann, Gastinel, Hudelo, Jadassohn, Janovsky, Lacapère, Leredde, Joseph, Meynet, Milian, Mendes da Costa, Oltramare, Perrin, Petges, Pinkus, Ravaut, Watraszewski, Wechselmann*), während einzelne (*Pini, Thibierge, Touraine*) nur von einer klinischen Heilung, d. h. Freibleiben von irgendwelchen Symptomen und Verschwinden der Ansteckungsgefahr, sprechen wollen oder aber die völlige Sterilisation zwar wahrscheinlich, aber nicht als bewiesen und beweisbar halten (*Leredde, Mendes da Costa*).

Wir sind aber noch lange nicht so weit, daß wir bei jedem Syphilitiker die Heilung herbeiführen können und haben auch noch nicht mit Sicherheit erkannt, ob dies an der Unzulänglichkeit unserer Medikamente bei gewissen Formen und Stadien der Krankheit oder nur an der für diese Fälle unzureichenden Anwendungsweise oder endlich an besonderen Verhältnissen im Organismus liegt. Im allgemeinen gelingt die völlige Vernichtung der Pallidae um so eher, je frühzeitiger der Patient der Behandlung zugeführt wird; doch sind auch alte Fälle (mit Salvarsan allein) nicht als unheilbar zu betrachten. Dabei zeigt sich indes, daß zwei Gesichtspunkte, die Rolle des infizierten Organismus und die verschiedene Virulenz der Spirochäten, immer noch viel zu wenig berücksichtigt werden. Sie üben auf den Verlauf der Syphilis und auf die Wirksamkeit der Medikamente einen entscheidenden Einfluß aus. Ihr individuell verschiedenes Eingreifen erklärt auch die vereinzelt Versager bei der tierexperimentellen Salvarsantherapie *Kolles* in einem Zeit-

punkt — vor dem 45. Tag post infectionem —, wo sonst die Abortivbehandlung sicher gelingt und die nachfolgende Reinfektion angeht.

Die große Schwierigkeit für die Entscheidungen des Therapeuten liegt nun darin, daß wir keine Kriterien besitzen, welche bei den unter der Behandlung günstig verlaufenden Syphilisfällen den Zeitpunkt der eingetretenen radikalen Ausheilung zu bestimmen ermöglichen. Erst jahrelanges Freibleiben von klinischen Erscheinungen, beständig negativer Ausfall der Laboratoriumsuntersuchungen (Blut und Liquor), ausbleibende Ansteckung bei Verheirateten, gesunde Nachkommenschaft gestatten in der Praxis die Annahme einer Heilung. Nur bei mit wenige Tage altem Primäraffekt und dauernd negativer Wassermannscher Reaktion in Behandlung getretenen Patienten glauben einzelne (*Hudelo, Bodin, Pinkus*) auf eine jahrelange Beobachtungszeit verzichten zu können.

Neben der über mehrere Jahre sich erstreckenden klinischen und serologischen Symptommfreiheit wird vor allem Gewicht gelegt auf das Vorkommen von Reinfektionen, die den bestfundierten, überzeugendsten und wissenschaftlichsten Beweis für die Heilbarkeit der Lues darstellen sollen (*Audry, Barthélemy, Bodin, Brocq, Charle, Dubreuilh, Dubois, Friedmann, Gastinel, Jadassohn, Janovsky, Jeanselme, Lacapère, Meynet, Milian, Oltramare, Petges, Pinkus, Thibierge, Touraine, Watraszewski*). Die Beweiskraft der Reinfektion stützt sich wesentlich auf die fast allgemein akzeptierte Auffassung *Neissers*, die dahin geht, daß die Immunität in dem Momente der Ausheilung verschwindet. Demgegenüber bemerkt *Mendes da Costa*, man könne sich vorstellen, daß in einer späteren Periode der Krankheit die Immunität bereits derart abgeschwächt sei, daß eine Neuinfektion hafte. Ebenso wenig hält *Leredde* die Reinfektion für beweisend, und *Ravaut* erwähnt eine eigene Beobachtung bei einer aktiven Nervensyphilis mit einem neuen Schanker, wobei die Charaktere einer eigentlichen Reinfektion vorhanden waren.

Das nicht plötzliche Absinken und Verschwinden der Immunität bei fortschreitender Ausheilung der Lues wird durch das Vorkommen von Superinfektionen wahrscheinlich gemacht. Darunter verstehen wir Neuinfektionen von außen bei noch nicht abgeheilter Syphilis. Der Verlauf dieser Superinfektionen richtet sich durchaus nach dem jeweiligen Immunitätszustande, und ihr verschiedenes, eben dadurch begründetes Verhalten erklärt die in der Literatur seit *Benario* und früher bis auf den heutigen Tag zu verfolgende Erscheinung, daß die Postulate für eine wirkliche Reinfektion (Neuinfektion nach abgeheilter Lues) beständig an Zahl und Schärfe zunehmen. Je mehr die Immunität abgeschwächt oder vielleicht ungleichmäßig lokalisiert ist, um so mehr nähert sich der Verlauf der Superinfektion demjenigen der sogenannten Reinfektion bzw. dem einer ersten syphilitischen Erkrankung. Aus diesem Grunde war es *Friedländer* (*Jadassohnsche Klinik*) nicht mehr möglich zu entscheiden, ob bei seinen Beobachtungen eine Superinfektion auf aktiver, noch spirochätenhaltiger oder eine Reinfektion auf symptomatischer, steriler *Tabes* vorhanden sei.

Bei dieser Sachlage erweist es sich als dringend notwendig, um nicht mit einem selbst noch zu beweisenden Argument etwas beweisen zu wollen, bei der Diagnose Reinfektion größtmögliche Kritik walten zu lassen. Haftende

Neuinfektion mit einem die Postulate der Reinfektion — anderer Sitz des Schankers, Drüsenschwellung, positiv werdender Wassermann, hinzukommendes Sekundärexanthem usw. — erfüllenden Verlauf nach spezifischer Behandlung einer Frühsyphilis kann wohl als wissenschaftlich genügend gefestigter Beweis für die erfolgte Heilung (Sterilisation) der ersten syphilitischen Infektion betrachtet werden. So sind meines Erachtens auch die Reinfektionen bei Tieren beweisend. Dagegen begegnen wir bei älteren Stadien immer größeren, ja manchmal unüberwindlichen Schwierigkeiten, Reinfektionen von Superinfektionen zu unterscheiden, weil man nicht mehr durchwegs auf die Immunitätsverhältnisse abstellen kann, z. B. bei herdförmiger Erkrankung (Tabes mit negativem Blutbefund).

Die Salvarsanbehandlung dürfte also eigentlich erst dann als beendet betrachtet werden, wenn eine möglichst große Gewähr für das endgültige Verschwinden der Spirochäten aus dem erkrankten Organismus gegeben ist. Leider begnügen sich heute aber noch nicht nur praktische Ärzte, sondern auch Spezialärzte öfters mit „einigen guten Kuren“. In dieser Hinsicht hat der viel gebrauchte Ausdruck „genügende Behandlung“ Verwirrung und Unheil gestiftet. Unter „genügender Behandlung“ verstehen die meisten die Verabreichung einer nach ihrem Dafürhalten reichlichen Menge spezifisch wirkender Heilmittel, besonders Salvarsan, in einer oder mehreren Kuren, eine Behandlung, die erfahrungsgemäß oft ausreicht zur Heilung der Krankheit, namentlich ihrer Frühstadien. Ist dieses Ziel aber nicht erreicht worden, so kann die Behandlung nicht als „genügend“ bezeichnet werden, so hoch auch die gegebene Gesamtdosis gewesen sein mag. Das „genügend“ darf nicht, wie dies geschieht, nach der Menge des Mittels bemessen werden, sondern es hängt einzig und allein vom therapeutischen Effekt ab.

So mag es vorkommen, daß bei einer sekundären Lues bereits 3 g Neosalvarsan zum Erfolg ausreichen, bei einem anderen Patienten mit seronegativer Primärsyphilis ausnahmsweise sogar 20 g die Heilung noch nicht herbeizuführen vermögen. Während der erste Syphilitiker unter weniger günstigen Vorbedingungen mit einer „ungenügenden“ Behandlung geheilt wird, wäre der zweite trotz vorteilhafter Ausgangslage mit einer mehr als „genügenden“ Gesamtdosis weiteren Krankheitserscheinungen ausgesetzt. Dieses Beispiel zeigt deutlich, wie paradox und unrichtig diese Ausdrucksweise ist.

Wenn nun heute die Syphilis als eine im Prinzip auch durch das Salvarsan allein heilbare Krankheit gelten kann, so wird man sich die Frage vorlegen: In welcher Weise ist das uns vorschwebende Ziel am sichersten, am raschesten und nicht zuletzt unter Inkaufnahme der wenigsten Gefahren zu erreichen? Über die geeignetste Methode, die restlose Vernichtung der Spirochäten herbeizuführen, gehen die Ansichten der Autoren — man kann fast sagen naturgemäß — noch auseinander. Die Verhältnisse liegen eben im menschlichen Organismus viel komplizierter als bei einem Laboratoriumsexperiment, und auch der Tierversuch, der uns bei der Erforschung der Syphilis unschätzbare Dienste geleistet hat, gestattet nicht ohne weiteres zwingende Analogieschlüsse. Im Grunde genommen sind es heute aber größtenteils Detailfragen, die noch

diskutiert werden, während in bezug auf die allgemeinen Richtlinien der Salvarsanbehandlung eine weitgehende Übereinstimmung besteht. Wenn es auch vorwiegend im Rahmen meines Themas liegt, abgeklärte oder umstrittene Einzelheiten zu erörtern, deren Bedeutung im praktischen Falle für den Erfolg mit ausschlagend sein kann, so sei doch ausdrücklich hervorgehoben, daß man wohl niemals dazu gelangen wird, ein bis in die Details ausgearbeitetes Schema der Salvarsantherapie aufzustellen. Die Behandlung einer durch ihren proteusartigen Verlauf derart charakterisierten Krankheit wie die Syphilis, die bei jedem Patienten ihre Besonderheiten zeigt und deren Morphe oft von Terrainnuancen bestimmt wird, läßt sich nicht in ein *s t a r r e s* *S y s t e m* fügen. „Es soll nicht die Syphilis, sondern der Syphilitiker behandelt werden“, liest man daher in vielen Abhandlungen über diesen Stoff.

Dem heutzutage fast allgemein anerkannten Prinzip der *i n d i v i d u a l i s i e r e n d e n* *S a l v a r s a n - S y p h i l i s b e h a n d l u n g* kommt daher heute die Bedeutung eines Leitmotivs für den Arzt zu. Sie war von dem Momente an gegeben, als die Hoffnung *Paul Ehrlichs* auf eine Therapie sterilisans magna mit einer einzigen, vernichtend wirkenden Salvarsangabe zu Grabe getragen werden mußte. Dieses Individualisieren hat eine Menge von Einzelfaktoren zu berücksichtigen, die beständig variieren und sich aus Besonderheiten der Krankheit, des Individuums und des Heilmittels ergeben. Es gestaltet die moderne Syphilisbehandlung außerordentlich kompliziert, weil es nicht leicht ist, die Bedeutung und Tragweite der erhobenen Befunde und Feststellungen zu übersehen, sie richtig einzuschätzen und aus ihnen die nötigen Schlußfolgerungen für das therapeutische Handeln zu ziehen. Unter diesem Eindruck bemerkte ich schon früher, durch die Einführung des Salvarsans habe sich die Syphilisbehandlung nicht einfacher, sondern schwieriger gestaltet. Deshalb klagt *Leredde*, nie sei die Syphilisbehandlung so schlecht durchgeführt worden wie seit der Einführung des Salvarsans, und dieselben Überlegungen haben neuerdings wohl *Louis Brocq* zu der Äußerung veranlaßt, die Syphilisbehandlung sollte nicht mehr vom praktischen Arzt, sondern nur noch von gut ausgebildeten, tüchtigen Spezialärzten übernommen werden. Selbst unter der Voraussetzung, daß der praktische Arzt die Technik der Salvarsanapplikation vollständig beherrscht, wird er bei seiner ungenügenden Erfahrung und lückenhaften Kenntnis in der Bewertung mancher Erscheinungen häufiger mit unangenehmen und oft bedenklichen Zufällen zu tun bekommen als ein jeder Eventualität gewachsener Therapeut; namentlich aber wird er in noch zahlreicheren Fällen nicht in der Lage sein, den ersehnten Dauererfolg herbeizuführen.

Hinsichtlich der Durchführung ist aber bei der Luesbehandlung noch mit einem Umstand zu rechnen, der uns bei anderen Krankheiten kaum bekannt ist. Es hat sich gezeigt, daß bei unzureichender Behandlung ganz besondere Gefahren zu gewärtigen sind, die man nicht unterschätzen darf. Die Gefahr der sogenannten „Anbehandlung“ (*Delbanco-Zimmer*), deren fatale Folgen nach *Gennerich* namentlich in der Begünstigung der Entwicklung einer meningalen Infektion (Neurorezidiv, Gehirnluës) zu suchen sind,

besteht ganz besonders bei dem schablonenhaften Vorgehen Unerfahrener, die sich krampfhaft an bestimmte Vorschriften halten zu müssen glauben.

Die klinischen Untersuchungsergebnisse sollen auch heute noch bei der Entscheidung der Frage nach der Notwendigkeit und dem Umfange der therapeutischen Eingriffe den Erwägungen zugrunde gelegt werden. Doch kann man nicht auf sie allein abstellen, weil das bloße „Latentmachen“, worauf die Syphilistherapie durch den praktischen Arzt oft hinauskommt, vornehmlich in den Frühstadien, wie eben erwähnt, zu große Fährlichkeiten mit sich bringt.

Der Vorschlag *Brocqs* ist in der Praxis undurchführbar, und seine Verwirklichung ist auch nicht wünschenswert. Man muß mit den nun einmal vorhandenen Verhältnissen rechnen. In kleineren Städten und auf dem Lande gibt es nicht immer Spezialärzte. Viele Patienten haben keine Gelegenheit oder verfügen nicht über die Mittel, sich auswärts behandeln zu lassen. Äußere Verhältnisse und Rücksichtnahme auf das bestehende Vorurteil zwingen sie mitunter, sich einem praktischen Arzte anzuvertrauen. Im Interesse der Bekämpfung der Syphilis liegt es, möglichst alle Kranken der Behandlung zuzuführen, und da kann man auf die Mitwirkung des praktischen Arztes nicht verzichten. Bei der großen Verantwortung, die dieser dafür zu übernehmen hat, ist es aber durchaus nötig, daß die Durchführung der Syphilistherapie unter der Leitung eines tüchtigen Spezialarztes vonstatten gehe, wie es vielerorts schon lange üblich ist.

Bei der Verwendung des Quecksilbers bedeutete die von *Alfred Fournier* und *Albert Neisser* inaugurierte chronisch-intermittierende Syphilisbehandlung eigentlich nichts anderes als eine Dauerbehandlung, insofern wenigstens, als bei dem üblichen über drei bis vier Jahre sich hinziehenden Kurensystem bei nicht allzulange dauernden Ruhepausen und namentlich bei der Depotbehandlung mit ungelösten Quecksilbersalzen der Organismus dauernd unter einer freilich keineswegs gleichmäßigen Quecksilberwirkung gehalten wurde. Seitdem sich die Erkenntnis Bahn gebrochen hat, daß auch beim Salvarsan eine größere Zahl von Einspritzungen die Heilungschancen erhöhen, hielt man es für richtig, in ähnlicher Weise wie beim Quecksilber vorzugehen. So bildete sich auch bei dem neuen Mittel ein System von serienweise verabfolgten Injektionen aus. Dabei wurden anfänglich zwischen diese Einspritzungsserien behandlungsfreie Ruhepausen von etwa gleichlanger Dauer, durchschnittlich zirka drei Monate, eingeschoben wie bei den Quecksilberkuren. Da aber die Ausscheidungsverhältnisse bei den beiden Heilmitteln durchaus verschieden sind, und beim Salvarsan die Elimination sich viel rascher vollzieht, läßt es sich leicht erklären, daß nach reiner Salvarsanbehandlung, die zur vollständigen Sterilisation nicht hinreicht, relativ kurze Zeit nach Abschluß der Kur serologische oder sogar klinische Rezidive beobachtet werden. Bei einer chronisch-intermittierenden reinen Salvarsanbehandlung dürfen demnach die behandlungsfreien Intervalle nicht zu groß sein. Es sind wohl nament-

lich die syphilitischen Neurorezidive, die in der Mehrzahl der Fälle schon fünf bis acht Wochen nach Aussetzen der Einspritzungen in Erscheinung treten, welche die Autoren veranlaßten, die ursprünglich zu langen Pausen abzukürzen. Aber auch die Seroreaktion, welche am Schlusse der Kur negativ ausfiel, ist manchmal schon wieder stark positiv, wenn der Patient erst nach drei Monaten wieder bestellt wird. Entschieden seltener entwickeln sich innerhalb dieser Zeit neue spezifische Exantheme.

Nach *Jadassohn* trifft man im Tertiärstadium rezidivierende syphilitische Hautausschläge überhaupt auffallend selten nach einer guten Salvarsankur, was nach seiner Ansicht vielleicht sogar einen Rückschluß auf die Unwahrscheinlichkeit oder Seltenheit von Rezidiven an inneren Organen — mit Ausschluß des Zentralnervensystems bei Spätluus — erlaubt. In der Sekundärperiode treten in besonders rebellischen Fällen nicht so häufig generalisierte Eruptionen auf als sogenannte Monorezidive, an der äußeren Haut beispielsweise in Form genitaler Papeln, an den Schleimhäuten unter dem Bilde der Plaques muqueuses. Es wurde darauf hingewiesen, daß dabei der Wassermann anfänglich noch negativ ausfallen, das sekundäre Monorezidiv also der positiven Seroreaktion vorausseilen könne (*Naegeli*).

Man muß demnach damit rechnen, daß die Wirkung des Salvarsans nicht immer lange anhält, wenn sie eben nicht den Endzweck erreichte, und daß die Spirochäten sich rasch erholen und wieder vermehren können in dem Maße, wie der Salvarsanspiegel im Organismus insgesamt oder örtlich sinkt.

Die eklatantesten Beispiele dafür stellen die „relativ“ salvarsanresistenten Fälle dar, bei denen die Pallidae nach der Darreichung von Salvarsan ihre Bewegungsfähigkeit einbüßten und verschwinden, um indes schon nach wenigen Tagen wieder zu erscheinen. Hierher möchte ich die Beobachtung von *Werner Siemens* (Münch. med. Wochenschr. Nr. 44, 1922) rechnen, wo die Spirochäten sich vorerst „normal“ verhielten, d. h. nach der ersten Einspritzung provoziert wurden (*W. Frei*) und nach zwei Tagen aus den psoriasiformen Sekundärefflorescenzen beseitigt waren, jedoch nach auffallend kurzen behandlungsfreien Intervallen sich neue spirochätenhaltige Schübe einstellten.

In der Tat hatten die zahlreichen Forscher, die sich mit den Ausscheidungsverhältnissen nach intravenösen und intramuskulären Salvarsaneinspritzungen befaßt haben, übereinstimmend konstatiert, daß die Hauptmenge des Salvarsans schon innerhalb weniger Tage vornehmlich durch Urin und Faeces eliminiert wird, und pro Einspritzung nur sehr kleine Mengen in Leber, Milz, Nieren, Knochen usw. zurückgehalten (vgl. *Stühmer* i. d. Handbuch) werden.

Man sagt daher, bei der reinen Salvarsanbehandlung bestehe die Gefahr einer unvollkommen kontinuierlichen Wirkung auf die Spirochäten, besonders bei endovenöser Darreichung. Der bei dieser Frage oft herangezogene Vergleich mit dem Quecksilber oder Wismut ist freilich ein durchaus unglücklicher, da doch offenbar zwei verschiedene Wirkungsweisen vorliegen, die nicht miteinander verglichen werden können. Nehmen wir an, das Quecksilber und das Wismut üben einen entwicklungshemmenden Einfluß auf die Syphilis-

erreger aus, der anhält, solange im Organismus ein bestimmter Hg- oder Bi-Spiegel vorhanden ist, was namentlich bei dem langsamer ausgeschiedenen Quecksilber — je nach der Verabreichungsweise und der gewählten Verbindung — geraume Zeit dauern kann, so haben wir im Gegensatz dazu beim Salvarsan mit einer großenteils direkt spirilliciden Wirkung zu rechnen. Diese Eigenschaft entfaltet aber das Salvarsan nur als solches und nicht mehr oder doch viel weniger in seinen bald entstehenden Abbauprodukten. Die vom Salvarsan nicht erreichten, am Leben gebliebenen Pallidae können in der Folge sich wenig gehindert wieder vermehren, sobald das Salvarsan zersetzt oder ausgeschieden ist.

Um dieser Unzukömmlichkeit zu begegnen, dürfen die Pausen auch zwischen den einzelnen Einspritzungen, nicht nur zwischen den Kuren, nicht zu groß bemessen werden. Dem ist besonders in der intravenösen Verabreichungsart Rechnung zu tragen. Umgekehrt hat man zu bedenken, daß die Arsenausscheidung noch nicht beendet ist, wenn die Salvarsanwirkung aufgehört hat, also die Gefahr der Arsenkumulierung weiter besteht. Dieselben Überlegungen leiten also unter Handeln bei der Festsetzung der Intervalle sowohl zwischen den einzelnen Kuren, wie der einzelnen Eingriffe. Eine Kumulation braucht bei der reinen Salvarsanbehandlung weniger befürchtet zu werden als bei der Quecksilbertherapie. In bezug auf das Vorgehen im allgemeinen verweise ich hier auf die vom Deutschen Reichsgesundheitsrat aufgestellten „Richtlinien zur Anwendung der Salvarsanpräparate“.

Mit Rücksicht auf derartige Gesichtspunkte hielten es *Almkvist* und seine Schüler, z. B. *Ahman*, für richtig, das System der chronisch intermittierenden Syphilisbehandlung zu verlassen und bei der Verwendung von Salvarsan eine kontinuierliche oder „Dauerbehandlung“ als das zweckmäßigere Vorgehen zu empfehlen. Diese Dauerbehandlung würde sich bei der reinen Salvarsantherapie so gestalten, daß nach Abschluß einer Serie oder Kur in größeren Abständen weitere Einspritzungen folgen, etwa alle 10 bis 14 Tage, bis die Zeit zur Wiederaufnahme der Kur nach ist. Auf solche Weise lasse sich eher vermeiden, daß allfällig noch vorhandene Spirochäten allzulange Zeit der Einwirkung spezifischer Heilmittel entgehen und eine zu üppige Vermehrung einsetzt, eventuell von serologischen oder sogar klinischen Symptomen (Neurorezidiv) gefolgt.

Bei der kombinierten Behandlung würde man in ähnlicher Weise vorgehen, wenn Quecksilber und Salvarsan gleichzeitig bzw. alternativ einverleibt werden, oder man könnte dem Vorschlage *Almkvists* dadurch gerecht werden, daß Salvarsankuren und Quecksilber einander ablösen. Darüber wird aber an anderer Stelle die Rede sein.

Etwas prinzipiell Neues bringt jedoch die Anregung *Almkvists* nicht; denn auch die Quecksilbertherapie nach *Neisser* und *Fournier* stellt, wie ich bereits hervorhob, im Effekt eine Dauerwirkung dar, so zwar, daß das langsam ausgeschiedene Quecksilber doch kontinuierlich die Entwicklung und Vermehrung der Spirochäten hemmt, wenn auch die therapeutischen Eingriffe nicht eine kontinuierliche Reihenfolge einhalten,

sondern jeweils einen drei bis vier Monate dauernden Unterbruch erfahren. Demnach muß aber auch die kombinierte alternative Quecksilber-Salvarsanbehandlung bei zwei- bis dreimonatlichen Pausen als eine Dauerbehandlung bezeichnet werden, und nur die reine kurenmäßige Salvarsantherapie mit zwei- bis dreimonatlichen Ruhepausen wäre in kurativer Hinsicht eine intermittierende Methode.

Vorläufig kann man noch kein Urteil darüber abgeben, ob das kontinuierliche Verfahren mit Salvarsan allein, obwohl es entschiedene Vorteile verspricht, für die Praxis durchwegs zu empfehlen ist, besonders unter den heutigen ungünstigen hygienischen und Ernährungsverhältnissen in großen Ländern. Dazu müßte man in die Ausscheidungsverhältnisse einen viel tieferen Einblick haben, als dies bis jetzt der Fall ist. In der nächsten Zeit wird man vor allem darauf zu achten haben, ob bei diesem Vorgehen die Nebenwirkungen, besonders Ikterus und Salvarsanexantheme, nicht häufiger werden.

Im Vordergrund der Diskussion steht zureit wieder die Frage nach der Darreichungsweise des Salvarsans. Nachdem die orale, rectale und direkte Applikation wegen der zu geringen Wirkung infolge ungenügender Resorption oder Abspaltung für die Syphilisbehandlung nunmehr definitiv verlassen worden sind, kommen jetzt nur noch die intravenöse und die subcutane bzw. epifasciale (*Wechselmann*) Verabreichungsart in Betracht. Die Gründe, die für und contra der einen sowohl wie der anderen Methode vorgebracht werden, sind mannigfacher Natur. Bekanntlich begrüßten es nicht nur die Kranken, sondern auch die Ärzte, als seinerzeit die so überaus schmerzhaften intramuskulären und subcutanen Salvarsaneinspritzungen durch die intravenöse Darreichungsform ersetzt werden konnten, und lange Zeit bevorzugte mit wenigen Ausnahmen die Ärztwelt die letztgenannte Methode so sehr, daß man von einer anderen Verabfolgungsweise des Salvarsans kaum mehr sprach. Allerdings bemerkte *Ed. Lesser* schon 1911, daß ihm die Wirkung des Salvarsans bei endovenöser Applikation zu flüchtig erscheine. Aber wer sich der Qualen erinnert, welche die Patienten in der ersten Zeit der Anwendung des Salvarsans (1910) durchzumachen hatten, begreift, daß die Ärzte kein Verlangen hatten, zu der subcutanen Einverleibung zurückzukehren. Erst als nach der Einführung des Neosalvarsans *Wechselmann* zeigte, daß tiefsubcutane Einspritzungen hochkonzentrierter Neosalvarsanlösungen viel weniger schmerzhaft sind als Emulsionen und Lösungen von Altsalvarsan, wandte man sich in gewissen Fällen wieder diesem Vorgehen zu, zuerst, namentlich bei kleinen Kindern und Frauen mit schlechten Venen.

Sicard, Minet und Legrand und andere entschlossen sich in der Folge bei allen ihren Kranken die subcutane Methode in Anwendung zu bringen, um eine bessere kontinuierliche Wirkung zu erhalten und manche der intravenösen Darreichung zugeschriebenen Zufälle und Nebenerscheinungen zu vermeiden. Zur Herabsetzung der lokalen Beschwerden bedienen sich diese Autoren kleiner, aber täglich oder doch in kurzen Intervallen wiederholten Dosen.

Sollen die Vor- und Nachteile der beiden Applikationsarten aufgezählt werden, so ist hervorzuheben, daß die intravenöse Injektion, korrekt durchgeführt, völlig schmerzlos ist, daß sie eine exakte Dosierung gestattet,

und daß sie eine überaus prompte Wirkung entfaltet. Dagegen ist zuzugeben, daß bei der intravenösen Darreichung Schockwirkungen nicht immer vermeidbar sind, daß zuweilen hohes Fieber ausgelöst wird, anaphylaktoide Erscheinungen (Crises nitritoides (*Milian*), angioneurotischer Symptomenkomplex) auftreten, und trotz allen dagegen ersonnenen Vorsichtsmaßnahmen unerwünschte Zufälle und Überempfindlichkeitsphänomene nicht immer verhütet werden können.

Demgegenüber gestaltet sich bei der subcutan-intramuskulären Verabfolgung des Salvarsans die Allgemeinwirkung milder, indem eine langsamere Aufnahme und gleichmäßigere Wirkung stattfindet, und die Technik für den Ungeübten einfacher ist.

Auch in bezug auf die Dauer der Beeinflussung mögen gewisse Vorteile bestehen. Doch wäre die oft gerühmte, vom Quecksilber her bekannte Dauerwirkung wenig wertvoll, wenn sie nur auf eine Verzögerung des Auftretens neuer klinischer und serologischer Symptome infolge längerer Remanenz des Mittels herauskommen sollte. Unverständlich bleibt dagegen, warum — wie einige Anhänger der subcutanen Verabreichungsweise behaupten — nicht auf den plötzlichen Insult zu beziehende Nebenwirkungen, Salvarsanexantheme und andere Intoleranzerscheinungen vermieden werden sollten, die kaum von der Darreichungsart abhängen. Nach *Pelzer* verlaufen die Zwischenfälle, die bei subcutan-intramuskulärer Injektion auch vorkommen, sogar weniger leicht als bei endovenöser Applikation.

Unbestreitbare Nachteile der subcutan-intramuskulären Methode stellen aber zweifellos immer noch die oft beträchtliche, individuell freilich verschieden starke und auch von der Höhe der Dosis abhängige Schmerzhaftigkeit, welche für den Allgemeinzustand der Kranken nicht zuträglich ist, die infolge begleitender Umstände (entzündliche Lokalreaktion, eventuell Nekrose) weniger genau zu berechnende Dosierung und die größere Wahrscheinlichkeit der Kumulation dar.

Bei der jetzt vorhandenen Strömung wird indes diese Methode gewiß wieder zahlreichere Anhänger finden, wenn es gelingt, schmerzlos oder doch sehr wenig schmerzhafte Salvarsanverbindungen herzustellen. Diesem Wunsche scheint bis anhin neben dem amerikanischen Sulpharsphenamin (*Voegtlin, Helen Dyer und Thompson*) das von *Lépinay, Jeanselme* u. a. gerühmte „Eparseno“ am ehesten zu entsprechen, das aber, wie wir uns selbst überzeugen konnten, durchaus nicht immer schmerzlos ist und in unserem Material auch schon Dermatitis verursachte.

Was die Wirksamkeit intravenöser gegenüber subcutan-intramuskulären Injektionen von Arsenverbindungen anbetrifft, so liegen über diese Frage bereits mehrere Arbeiten vor, aus denen hervorgeht, daß merkliche Unterschiede zu ungunsten der zweiten Verabreichungsart jedenfalls nicht zu erwarten sind. Von *Jeanseime* wird auf die von *Ch. Fleig* aufgestellte allgemeine Regel hingewiesen, daß die therapeutische Wirksamkeit von Arsenophenolverbindungen direkt proportional der

Länge ihres Aufenthaltes im Organismus und umgekehrt proportional ihrer Ausscheidungsgeschwindigkeit sei.

Für das Präparat Eparseno zeigten *Marcel Bloch* und *Pomaret*, daß es bei intramuskulärer Darreichung dreimal so lange im Organismus verweilt wie nach intravenöser Einspritzung.

Auf diesem Wege lassen sich wohl auch die Feststellungen von *Voegtlin* und *Homer Smith* am zwanglosesten erklären. Diese Autoren arbeiteten an mit *Trypanosoma equiperdum* infizierten Ratten und bemerkten, daß bei Verwendung von Arsphenamin der kurative Index bei beiden Applikationsarten ungefähr derselbe war, intramuskulär eher sogar etwas besser, obwohl ein großer Teil des Heilmittels bei intramuskulärer Administration infolge Nekrosenbildung unwirksam wurde.

Prinzipiell war ja schon länger bekannt, namentlich durch die Versuche von *Kolle*, *Hartoch*, *Rothermundt* und *Schürmann*, daß auch eine langsame Absorption von der Haut oder von Muskeldepots aus (es handelte sich in diesen Experimenten um schwer lösliche Antimonpräparate) gute antiparasitäre und therapeutische Effekte entfalten kann.

Verbleiben aber subcutan-intramuskulär verabreichtes Salvarsan oder ähnliche Präparate viel länger im Organismus als die intravenös dargereichten Mittel, so sind die Voraussetzungen für unerwünschte Speicherung schon erheblich günstiger, und tritt dabei einmal eine Dermatitis auf, so dürfte der Verlauf ein erst recht protrahierter sein, weil noch längere Zeit Nachschübe von Salvarsan oder dessen Abbauprodukte in die Haut erfolgen (vgl. oben *Petges*).

Die größere Seltenheit von Salvarsanexanthemen bei intramuskulär-subcutan verabreichtem Salvarsan beruht wohl größtenteils darauf, daß bei dieser Methode fast ausschließlich die reine Salvarsanbehandlung durchgeführt wird. Von vielen Autoren, die die reine Salvarsanbehandlung üben, wird, wie schon oben erwähnt, in gleicher Weise auf das seltene Vorkommen von Hautschädigungen aufmerksam gemacht, z. B. *Wechselmann*, so daß dieser Vorzug nicht der Darreichungsart zugute kommt.

Von primordialer Bedeutung für die Beurteilung der Wirkungschancen der subkutan-intramuskulären Applikation ist die Einzeldosierung. Die Einzelgaben pro injectione bewegen sich durchschnittlich, auf Neosalvarsan berechnet, zwischen 0.075 und 0.30 g Neosalvarsan. Höhere Mengen sind wegen den lokalen Nebenwirkungen kaum möglich.

Soweit ich sehe, wagt sich nur *Virant* an ganz hohe intermuskuläre Einzelgaben, 0.9 bis 1.8 (!), heran. Er gibt das Salvarsan in einer 4- bis 5%igen Novocainlösung und injiziert zuerst Novocain allein. Später verabreicht er aber das Salvarsan auch intravenös.

Da muß man in der Tat die Frage aufwerfen, ob hierin nicht die schwächste und gefährlichste Seite des Vorgehens liegt. Mit einer milden Wirkung und der Verhütung von Nebenwirkungen allein ist es nicht getan. *Ehrlich* schreibt, daß der größte Schaden, den man einem Patienten zufügen kann, darin bestehe, daß man ihm eine Heilchance, die möglich ist, versage. Wenn man auch über die Höhe der Einzeldosis noch verschiedener Ansicht sein kann, muß man doch zugeben, daß auch 0.30 g Neosalvarsan,

zumal subcutan verabreicht, nicht die erwünschte kurative „Normaldosis“ darstellt, zum mindesten nicht in der Frühperiode, wo es besonders auf große, aber nicht in zu kurzen Intervallen zu verabreichende Dosen ankommt. Denn kleine Dosen wirken vielfach provozierend und sind jedenfalls auch bei häufiger Wiederholung nicht entfernt so wirksam wie an Zahl geringere große Dosen (*Kolle l. c.*).

Damit sind wir beim Dosierungsproblem der reinen Salvarsanbehandlung angelangt, mit dem, wie wir sehen, die Frage nach der zweckmäßigsten Applikationsweise in innigem Zusammenhang steht. Die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit eines Mithridatismus ist beim Salvarsan nicht von der Hand zu weisen. Sie besteht bei sehr vielen Medikamenten und ist bei den Arsenikalien wohl bekannt (Arsenfresser), freilich vorerst nur bei oraler Darreichung (*Cloetta*). Wir zählen sogar auf die Angewöhnung bei Patienten, die anfänglich das Salvarsan nicht gut ertragen. Ob aber diese Angewöhnung des Organismus an das Salvarsan den therapeutischen Effekt beeinflußt, ist bis anhin kaum erwogen worden. Viel mehr beschäftigte man sich mit der Frage nach der Angewöhnung der Pallidae an das Salvarsan. Dem Einwand einer solchen Angewöhnung, die zur Heranbildung einer Arsenfestigkeit der Spirochäten führen soll, begegnen wir bei den Gegnern der heute zumeist geübten einschleichenden progressiven Salvarsanbehandlung; er gilt aber noch in erhöhtem Maße der subcutan-intramuskulären Behandlungsmethode.

Wenn man sich die Frage vorlegt, was die Autoren eigentlich unter arsen- oder salvarsanfesten Spirochätenstämmen verstehen, so bemerkt man, daß dieser Begriff nicht scharf umrissen ist. Im weitesten Sinne des Wortes müßte man der salvarsanresistenten Syphilis alle diejenigen Fälle zuzählen, bei welchen die Salvarsantherapie eine Sterilisation herbeizuführen nicht imstande ist. Dabei kann man Tabes und Paralyse und auch solche Formen ausschließen, bei denen man den Eindruck gewinnt, die besondere Lokalisation der syphilitischen Läsionen stehe aus anatomischen Gründen der Zugänglichkeit und der kurativen Wirkung des Salvarsans im Wege.

Soweit ich sehe, beschreitet diesen Weg jedoch niemand, obwohl mir die Folgerung ganz logisch erscheint, sobald man dem Salvarsan die Attribute spirillotrop und spirillocid zuerkennt. Die Erklärung der Mißerfolge der Salvarsanbehandlung infolge Züchtung salvarsanfester Pallidaeformen bezieht sich aber auch nicht auf die späteren Stadien der Lues, sondern vielmehr auf ganz frische Fälle, besonders auf die seronegative Primärlues, bei der man heutzutage fast allgemein eine sichere Heilung unter der Voraussetzung einer sachgemäßen Therapie erwartet, aber auch auf die sekundären Formen, und nur in Analogie dazu wird der Schluß gezogen, daß auch ein Teil der Versager der Spätperioden auf das gleiche Konto zu buchen sei.

Die Syphilidologen, welche sich dieser Auffassung anschließen, basieren auf den literarisch belegten Beobachtungen von sogenannter salvarsanrefraktärer Syphilis. Unter dieser oder ähnlicher Benennung sind von *Ballina*, *Fantl*, *Fernet*, *Fischl*, *L. Fournier* und *Guénot*, *W. Frei*, *Lutz*, *Oppenheim*,

Riecke, W. Siemens, Wechselmann-Arnheim, Wolff und Mulzer Mitteilungen publiziert worden, nach denen die Spirochäten in Hautefflorescenzen, wo sie doch im allgemeinen auf Salvarsan prompt zugrunde gehen, auffallenderweise nicht verschwanden oder bald neuerdings nachgewiesen werden konnten. Das Beobachtungsmaterial ist ein etwas heterogenes insofern, als bald nur eine oder wenige Salvarsaninjektionen (*Ballina, Oppenheim*) verabfolgt worden waren, bald sich die Erscheinung während einer ganzen Kur verfolgen ließ (*Fernet 23 g, Riecke, Fournier und Guénot*), das eine Mal das refraktäre Verhalten nur einem bestimmten Salvarsanderivat gegenüber sich manifestierte, ein anderesmal verschiedene Salvarsane auch kein günstiges Resultat erzielten (*Fantl*: Alt- und Neosalvarsan, Silbersalvarsan erfolgreich) und endlich sogar gleichzeitig eine Quecksilberfestigkeit vorhanden sein konnte (*Fischl, Lutz, Riecke, Siemens*, hier Salvarsan, Quecksilber und Jod).

Immerhin geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß in seltenen Fällen das Salvarsan auf schwer oder kaum beeinflussbare klinische, spirochätenhaltige Syphilismanifestationen stoßen kann, daß es also in diesem Sinne des Wortes salvarsanresistente Spirochäten gibt.

Besonders beachtenswert sind aber die Feststellungen von *Lutz*, der Gelegenheit hatte, die Infektionsquelle, einen von dieser infizierten Mann und ein von dem Patienten angestecktes Mädchen zu untersuchen. Dabei ergab sich, daß die Syphilis bei den drei anderen Fällen in nichts von den gewöhnlichen Fällen abwich, woraus *Lutz* den Schluß zog, daß bei seiner Beobachtung wohl nicht von einer Arsenfestigkeit des Spirochätenstammes gesprochen werden könne, sondern daß der Grund für die Anomalie im Organismus zu suchen sei.

Nach dem Vorgang von *Ehrlich* müßte man also annehmen, daß hier das Arzneimittel nicht zur Wirkung kommt, weil es sich an dem Substrat, welches es beeinflussen soll, nicht fixieren läßt, daß also das Salvarsan in diesen Ausnahmefällen sich nicht an den Spirochäten verankert, weil nach neueren Auffassungen der Organismus nicht imstande ist, es in wirksame Form zu bringen. Ob dies wirklich zutrifft, darüber könnte vielleicht das Verfahren *Lennhoffs*, der Versuch der färberischen Darstellung der Spirochäten mittels der Reduktionskraft des an sie gebundenen Salvarsans, Aufschluß geben. In keiner der erwähnten Möglichkeiten handelt es sich aber um eine akquirierte Eigenschaft der Spirochäten, und der Beweis dafür, daß durch Vorbehandlung mit kleinen Salvarsandosens salvarsanfeste Spirochätenstämme erzeugt werden können, steht noch immer aus. In dieser Fassung muß wohl jedermann dem Standpunkte vieler Autoren, wie *Bodin, Brocq, Civatte, G. Dreyfus, Jadassohn, Leredde* u. a. m., beipflichten. Während es *Ehrlich* gelang, arsenresistente Trepanosomenstämme experimentell zu züchten, führten in gleicher Richtung angelegte Versuche bei den Hühnerspirillosen zu einem negativen Ergebnis (*Rothermund und Dale*).

Als weitere Nachteile der einschleichenden, progredienten Salvarsandosierung und der subcutanen Darreichung werden von einzelnen die provozierende Wirkung kleiner Mengen und die Möglichkeit

einer „Flucht der Spirochäten in Gegenden, die, wie die submeningealen Räume, für die spirillociden Bestandteile des Salvarsans schwer zugänglich sind“, ins Auge gefaßt.

O. Sinn glaubt, die kleinen, die Spirochäten mobilisierenden ersten Einzeldosen bei seinen mit Salvarsan allein behandelten Sekundärfällen an der Entstehung von Neurorezidiven mitverantwortlich machen zu müssen, weil sie nicht imstande waren, „die Spirochäten genügend zu schwächen, die in den toten Winkeln der Meningen sich einnisten“. Auch für die Richtigkeit dieser und ähnlicher Auffassungen (Gennerich, Rasch u. a.) fehlen uns zurzeit noch streng wissenschaftliche Belege, welche imstande wären, die Therapie mit progredienten Dosen zu diskreditieren.

Die Beobachtungen von W. Frei bestätigen nur die Reizwirkung kleiner Dosen, zeigen aber gleichzeitig, daß nachfolgende größere Gaben ebenso leicht diese provozierten Spirochäten vernichten wie ungereizte Formen. Bedenken können also nur gegenüber klein bleibender Dosierung der subcutan-intramuskulären Verabreichung, nicht aber gegen die zwar vorsichtig beginnende, aber bei guter Verträglichkeit möglichst rasch zu großen Dosen führende intravenöse Methode erhoben werden.

Die Methode der tastend einschleichenden Salvarsantherapie hatte sich im Laufe der Jahre eingebürgert, als einerseits die Erfolge mit einer oder wenigen großen Einzeldosen bewiesen war und andererseits bei dem von Schreiber inaugurierten Vorgehen ziemlich häufig Zwischenfälle und unangenehme Nebenwirkungen beobachtet worden waren, die auch durch die 24 Stunden vor der eigentlichen therapeutischen Dosis vorangeschickten, z. B. in der Jadassohnschen Klinik üblichen „probatorischen“ Einspritzungen mit dem zehnten Teile der Volldosis nicht immer verhütet werden konnten.

Unter der Führung von Spiethoff und Fritz Lesser wenden sich nunmehr wieder manche Syphilidologen dem früheren Vorgehen zu. Spiethoff ist auf Grund seiner Erfahrungen zu der Ansicht gelangt, daß die abortive Heilung der Syphilis auch bei seropositiver Lues unter Ausnutzung des *Ictus therapeuticus maximus* immer gelingen müßte, und zwar mit Salvarsan allein.

„Während man in den Jahren 1910 bis 1914 unter Betonung des *Ictus therapeuticus maximus* 0·4 bis 0·5 g Alt- oder 0·6 bis 0·75 g Neosalvarsan als Anfangsdosen verabreichte, habe später unter dem Eindruck der heftigen Nebenerscheinungen von 1914 an die einschleichende Behandlung Platz gegriffen mit 0·15, 0·30, 0·45, 0·60 und 0·75 g Neosalvarsan in achttägigen Intervallen. Die Ergebnisse seien aber jetzt viel ungünstiger als früher, wie die vergleichenden Aufstellungen es zeigen, und zwar sogar dann, wenn die Gesamtgaben viel höher bemessen werden.“ Nach Spiethoff ist die Erzeugung eines *Ictus th. max.* nicht mit Gefahren verbunden, wenn man nach dem Vorgange Kolles unter Anlehnung an Besredkas Methode zur Vermeidung der Seroanaphylaxie der Hauptdosis 24 Stunden zuvor eine kleine Gabe vorausschickt. Diese desensibilisierende Dosis soll ein Fünftel bis ein Zehntel der Volldosis betragen. Es handelt sich also praktisch um die gleiche Vorsichtsmaßnahme, die wir als probatorische Einspritzungen schon früher rein empirisch durchführten.

Die von Kolle tierexperimentell belegte Tatsache der Herabsetzung der toxischen Wirkung — einer für Kaninchen sonst tödlichen Salvarsandosis — durch diese

vorausgehende kleinere Gabe läßt sich auch beim Menschen nachweisen. Nicht nur bei der ersten Einspritzung, sondern auch in den Fällen, wo das Salvarsan nicht gut ertragen wird, kann die Methode mit Vorteil zur Anwendung gelangen.

Auch *Fr. Lesser* erzielte bessere Erfolge mit höheren Anfangsdosen und befürchtet die Entwicklung einer Giftfestigkeit der Spirochäten oder Umbildung in Resistenzformen bei einschleichender Salvarsanbehandlung mit kleinen Dosen.

Neuerdings tritt *R. Duhot* ebenfalls warm für den Ictus th. max. ein. Er will diesen mit einer kräftigen initialen Salvarsandosin herbeiführen, jedoch unter Berücksichtigung der Organwiderstandsfähigkeit des Patienten. Er erstrebt daher auf etwas anderem Wege einen „rein spirillociden“ Ictus ohne Salvarsanschockwirkung auf den Organismus, und empfiehlt zu diesem Zwecke die Darreichung des Salvarsans in adrenalisierter hypertotonischer Glucoselösung („Solution antichoc glucosée“) von folgender Zusammensetzung: Glucose „Merck“ 200 g, Aqua bidestill. 100·0 g, Suprarenin 5 g, Adrenalin 0·0005 g.

Wenn nun zwar in einem großen Teile der Fälle durch die genannten und ähnliche Vorbeugemaßnahmen — vgl. Kapitel von *Altmann* — unerwünschte Nebenwirkungen der großen ersten Salvarsangaben vermieden werden können, so muß man doch mit Ausnahmen rechnen, bei denen schwere Schockwirkungen auftreten. Ebenso kennt man Beobachtungen, wo eine vorhandene Überempfindlichkeit sich erst relativ spät abhebt — Spätidiosynkrasie *Neissers* — und bei der probatorischen Gabe noch nicht zum Ausdruck kommt. Es ist ferner anzunehmen, daß bei spirochätenreichen Syphilisformen infolge des raschen Zerfalles zahlloser Spirochäten ein heftiger „Endotoxinsturm“ (*Paul Ehrlich*) zustande kommt, und daß bei syphilitischen Läsionen an lebenswichtigen Organen eine bedrohliche *Jahrsch-Heerheimsche* Reaktion sich entwickeln könnte. Bei dieser Sachlage wird der Arzt, der dem jahrhundertalten „Nihil nocere“ huldigt, nur sich schwer zur Anwendung des *Spiethoffschen* Verfahrens entschließen. Ganz gefahrlos wird die Syphilisbehandlung kaum je werden; aber es scheint mir, daß die Gefahren selbst dann auf ein Minimum beschränkt werden müssen, wenn mit etwas größerem Wagemut ein etwas besseres Durchschnittsergebnis herauskäme. Noch ist es aber nicht erwiesen, daß mit milderem Vorgehen, wenn vielleicht auch mit mehr Zeitaufwand und zahlreicheren Einzelgaben, nicht die gleichen Resultate erzielt werden können, wie sie *Spiethoff* und die Anhänger der hohen Initialdosen ihrer Methode nachrühmen. Ich halte dafür, daß der Ictus therapeuticus maximus höchstens bei seronegativen Primäraffekten, niemals aber bei ausgedehntem Sekundärexanthem und in späteren Syphilisstadien und nur bei im übrigen nach genauester Untersuchung gänzlich intakt befundenem Organismus herbeigeführt werden sollte. Die Züchtung salvarsanfester Spirochäten, die provozierende Wirkung und die Abwanderung der Pallidae nach den Meningen bei Verwendung kleiner erster Dosen sind, ich wiederhole es, noch nicht mit beweiskräftigen Befunden belegt, und steht einerseits durch die so wichtigen Untersuchungen *W. Freis* aus der *Jadassohnschen* Klinik fest, daß auf kleinste Salvarsandosin — Bruchteilen der Dosis I Neosalvarsan — die Zahl der Spirochäten in Schankern und nässenden Papeln sich v o r ü b e r g e h e n d vermehrt, so können wir aus den Mitteilungen *Freis* ebenso sicher

schließen, daß schon die bei der einschleichenden Behandlung benutzten Gaben genügen, um innerhalb 24 Stunden die Spirochäten in den Hauterscheinungen zu vernichten. Nur soll man nicht allzulange bei diesen kleinen Einzeldosen verweilen, wie es früher für nötig erachtet wurde.

Freilich liegt die Vermutung nahe, daß in anderen, namentlich in den dem Salvarsan weniger zugänglichen Organen, nicht so günstige Verhältnisse vorliegen wie in der Haut, und daß z. B. bei Lokalisation der Krankheit im Zentralnervensystem die bei der einschleichenden Behandlung verabfolgten Mengen provozierend wirken könnten. Diese Möglichkeit kann aber selbst bei den hohen Initialdosen auch nicht sicher ausgeschaltet werden. Wir müssen uns hier mit einem *ignoramus* oder *non possumus* abfinden.

Bei diesem Stande der Wissenschaft erscheint es begreiflich, daß die Mehrzahl der Therapeuten mit *Hauck*, *Jadassohn*, *Darier*, *Carle*, *Milian*, *Leredde*, *Galewsky* u. v. a. an dem Grundsatz der einschleichenden Behandlung festhalten, weil man bei Verwendung hoher Initialdosen nie vor Überraschungen sicher ist (*Hauck*), und weil das bruske Vorgehen mit hohen ersten Salvarsangaben einen störenden Einfluß auf die weitere Behandlung ausüben kann (*Darier*, persönliche Mitteilung).

Viel häufiger findet man die Meinung vertreten, es sollen später, und zwar sobald einmal die Erträglichkeit erprobt sei, große Einzeldosen dargereicht werden (*Darier*, *Carle*, *Emery*, *L. Queyrat*). Dadurch wird größere Gewähr dafür gegeben, daß das Salvarsan in wirksamer Menge auch an Orte gelangt, die durch eine schwächere Blutversorgung benachteiligt sind.

Ich schließe mich durchaus dieser Auffassung an und schlage vor, wo es angeht, die intravenöse Darreichung auch bei der reinen Salvarsanbehandlung zu bevorzugen und nach einer einleitenden Behandlung mit kleinen Salvarsandosen tunlichst rasch, aber ohne zu forcieren, zu hohen, doch nicht gefahrbringenden Einzelgaben überzugehen. Rasches Ansteigen der Dosierung ist namentlich bei ganz frischer Syphilis wertvoll, weil man bei zu zauderndem Vorgehen den günstigen Zeitpunkt der Sterilisation verpaßt. Das Tierexperiment zeigt, daß kleine Gaben weniger zuverlässig sind und große Dosen nach dem 45. Tag post infectionem bereits nicht mehr dieselbe Wirkung zu entfalten vermögen wie vor diesem Termin. Das sich ändernde Verhalten, die sich vollziehende Umstimmung des Organismus weniger die Angewöhnung der Spirochäten an das Salvarsan (Giftfestigkeit) oder die ebenfalls unbewiesene Abwanderung in die Meningen verschlechtert die Prognose der Syphilis, und aus diesem Grunde soll man ohne berechtigte Veranlassung nicht zu lange bei kleinen Dosen verweilen*).

Die Höhe der späteren, definitiven Einzeldosen, der sogenannten Normal- oder Volldosen, soll 0.60 g Neosalvarsan (oder entsprechend)

*) Anmerkung bei der Korrektur. Vgl. indessen meine inzwischen erschienenen Ausführungen über Spirochätenvariabilität (*Naegeli*, Schw. med. Wochenschr. 1923, Nr. 45).

bei kräftigen Männern nicht überschreiten, während sie bei Frauen 0.45 g betragen soll (vgl. „Richtlinien“, l. c.). Bei der reinen Salvarsantherapie, deren Hauptgebiet die noch seronegative Frühsyphilis darstellt, könnte man, anstandslos Verträglichkeit und Einhaltung der in den Richtlinien (l. c.) niedergelegten Vorschriften vorausgesetzt, etwa folgendermaßen vorgehen: Erster Tag Dosis I (0.15) Neosalvarsan oder entsprechend, nach drei Tagen Dosis II (0.30), nach drei bis vier Tagen Dosis III (0.45), so daß man nach einer Woche schon bei der Volldosis für Frauen angelangt ist. Bei Männern würde man nach weiteren vier bis fünf Tagen Dosis IV (0.60) verabreichen, und diese Gabe alle vier bis sieben Tage wiederholen. *Töpfer* (Kehrer'sche Klinik) und *Nothafft* beantragen im Gegensatz hierzu, keinen Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht zu machen, weil der Mann wegen Ausübung seines Berufes, wegen Alkohol- und Tabakgenuß durchschnittlich nicht widerstandsfähiger sei als die Frau.

Französische Syphilidologen, z. B. *L. Queyrat*, empfehlen meist höhere Voll-dosen, bis 0.75 und 0.90 g Novarsenobenzol; *Leredde* geht mitunter sogar noch weiter. Und *Wechselmann* hat im allgemeinen gewiß recht, wenn er meint, das Salvarsan könnte wahrscheinlich in noch viel höheren Dosen als bisher ohne Schaden angewendet werden. Die Richtigkeit dieser Vermutung bestätigen zwar Mitteilungen über versehentlich zu hoch bemessene und dennoch relativ gut ertragene Einzeldosen. Ich verweise auf die Beobachtungen von *Lenzmann* mit 1.5 g Altsalvarsan, von *Weigelt* mit 3 g und von *Kurt Biele* mit 3.6 g Neosalvarsan u. a. m.

Seitdem aber *Meirowsky* (Bericht der Kölner Salvarsankommission) den Beginn der Gefahr beim Überschreiten der Dosis IV Neosalvarsan wohl einwandfrei dokumentiert hat, und es erwiesen ist, daß die Todesfälle bei höheren Dosen häufiger werden, erscheint es mir durchaus nicht zulässig, selbst bei der ausschließlichen Behandlung mit Salvarsan Einzeldosen zu verabreichen, die zwar von vielen Patienten gut, von einzelnen aber nicht ertragen werden. Eine bedingte Konzession könnte höchstens bei Nervenlues, von der aber hier nicht die Rede ist, oder bei Früh- und Spätsyphilis bei positivem Liquor gemacht werden wegen der Schwierigkeit, mit dem Mittel an den Krankheitsherd heranzugelenken.

Hauck hat auch therapeutisch von größeren Einzeldosen nichts gesehen, vor allem keine besseren Dauererfolge.

Mit unseren Prinzipien vereinbart sich am besten das Aufsuchen einer „individuellen Dosis tolerata“ (*G. L. Dreyfus*, jedoch mit einer oberen Grenze von 0.60 g Neosalvarsan oder der entsprechenden Menge eines anderen Salvarsans. Ein tastend beginnendes Vorgehen mit Aussetzen bei jeder Störung und sogar nachträglichem, eventuell vorübergehendem Heruntergehen auf kleinere Gaben steht am besten mit dem allgemein medizinischen Anschauungen über Behandlungsprinzipien im Einklang (*Galewsky*). Demgegenüber soll man im Interesse des therapeutischen Erfolges bei guter Verträglichkeit die Normaldosis möglichst rasch zu erreichen suchen.

Nicht ganz selten gibt es Fälle, bei denen man notgedrungen mit kleineren oder mittleren Einzeldosen auszukommen suchen muß. Die Prognose quoad

sanationem wird dadurch ungünstig beeinflusst, und wenige werden heute *Nonne* beipflichten, dem es weniger auf hohe Einzeldosen, als auf eine genügende Gesamtbehandlung ankommt. In solchen Fällen versucht man durch Modifikation der Distanzierung, der Intervalle zwischen den einzelnen Einspritzungen oder Verlängerung der Kur den therapeutischen Effekt zu erhöhen.

Durchschnittlich kann man ja die Intervalle bei der reinen Salvarsanbehandlung etwas kürzer wählen als bei der mit Quecksilber oder mit Wismut kombinierten Methode. Gefahren sind weniger zu befürchten, als wenn zwei Spezifika aufgenommen werden müssen, „die gemeinsam giftige Wirkung haben, welche sich bei der Kombination addieren“ (*Milian*). Man soll nie vergessen, daß bei zu großen Zwischenräumen die Möglichkeit der Verzettlung besteht, was ähnliche Folgen haben könnte wie eine zu schwache Behandlung („Anbehandlung“). Umgekehrt können nach *Dreyfus* bei zu kurzen Intervallen Sensibilisierungserscheinungen auftreten. Speziell ist es nicht ratsam, bei hohen Dosen zu knappe Zwischenpausen zu wählen, solange der Ausscheidungsmechanismus noch nicht genauer bekannt ist.

Die *Stühmersche* Empfehlung, nach der ersten Injektion wegen der Gefahr der Spätidiosynkrasie zehn Tage verstreichen zu lassen, wird mit Recht kaum noch befolgt. Das von ihm befürchtete Phänomen scheint außerordentlich selten einzutreten, so daß man in der Praxis wirklich damit nicht zu rechnen hat. Im Gegenteil werden gerade nach den einleitenden kleinen ersten Dosen bei guter Verträglichkeit des Salvarsans meist nur kurze Pausen, etwa drei bis vier Tage, eingeschaltet. Auch später können Dosen von 0'15 bis 0'3 g zweimal wöchentlich verabreicht werden. Bei Gaben von 0'45 und 0'60 g Neosalvarsan wartete man früher eine Woche bis zum nächsten Eingriff. Jetzt ist von den meisten auch dieses Intervall reduziert worden, und normaliter werden die Volldosen ohne Nachteil bei der reinen Salvarsanbehandlung alle vier bis sechs Tage gegeben werden können. Vgl. „Richtlinien!“ (I. c.).

Je mehr sich die Syphilis den späteren Stadien nähert, um so größer wird die Schwierigkeit, der Spirochäte als solcher beizukommen, so glänzend auch zuweilen der Erfolg gegenüber einzelnen Krankheitsmanifestationen erscheint. Vieles spricht dafür, daß die Ursache für dieses veränderte Verhalten nicht allein in der Lokalisation des Erregers zu suchen ist. Zwar ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß durch das lange Verweilen der Spirochäten im Organismus des Menschen ihr Verhalten gegenüber dem Salvarsan sich ändert. Nach meiner Auffassung liegt aber darin nicht die Lösung des Rätsels. Denn noch niemand hat geglaubt, feststellen zu können, daß Übertragungen von einer älteren Ansteckungsquelle, z. B. von einem Kranken mit spätsekundärer Lues, beim neu Infizierten zu einer schon von Anfang an schwerer heilbaren Lues führe. Auf viel sicherere Grundlage stützt sich hingegen die Annahme, daß der menschliche Körper in den späteren Stadien der Syphilis der Heilung Widerstände entgegenstellt, die auch bei der Salvarsanbehandlung schwer in die Wagschale fallen. Zu oft vergißt man, daß die Einwirkung von Heilmitteln auf Krankheitskeime im Organismus sich nicht wie im Reagensglas abspielt. Die Tätigkeit des kranken Körpers

müßte auch bei Syphilistherapie mehr berücksichtigt werden, als es bisher geschah. Durch die fortschreitende Entwicklung der Allergie und die dabei sich entwickelnden Wechselbeziehungen zwischen Spirochäten und Abwehrprodukten entsteht ein Zustand, der dem verabreichten Salvarsan andere Voraussetzungen entgegenstellt als das Verhalten bei frischer Infektion. Selbst dann aber, wenn wir dem Salvarsan mit *Ehrlich* direkt spirillotrope und spirilloide Eigenschaften zuerkennen, deren Vorhandensein die Versuche *C. Lennhoffs* (l. c.) meines Erachtens am deutlichsten beweisen, selbst dann müssen wir bei der Salvarsanbehandlung der Syphilis auf die Mitwirkung des kranken Organismus abstellen. Ich sehe in der von *Uhlenhuth* stets vertretenen Ansicht, wonach zur Wirkung des Salvarsans eine Mitwirkung des Organismus unbedingt nötig sei, keinen unüberbrückbaren Widerspruch zur Auffassung *Ehrlichs*. Und gewiß ist es ungemein wertvoll, die Bedingungen hierfür möglichst günstig zu gestalten (vgl. *Matzenauer*, Handbuch der Geschlechtskrankheiten). In welcher Weise dies am zweckmäßigsten geschehen kann, das ist freilich noch nicht gründlich genug geprüft worden. Jedenfalls aber liegt es auf der Hand, daß eine zu rigorose Salvarsanbehandlung nicht dazu geeignet ist, die natürlichen Abwehrvorgänge zu fördern. *v. Niessen* hält es für möglich, daß heroische Kuren die autoimmunisatorischen Kräfte des Organismus schädigen. Allzu große Einzeldosen sowie Gesamtmengen, die das Allgemeinbefinden beeinträchtigen, sind demnach schädlich, auch wenn sie nicht sichtbare, eigentliche Nebenwirkungen auslösen. Nicht umsonst warnt *Kolle* (l. c.) vor dem Überspannen und der endlosen Fortsetzung der Kur eines einzigen Symptoms, des positiven Wassermanns wegen. Auch der Vorschlag von *R. Kiefer*, kein Salvarsan mehr da zu geben, wo einfache und gefahrlose Therapie denselben Heilwert erfülle, z. B. bei Gummata der Arteriosklerotiker, verdient Beachtung, wenn es sich um Fälle handelt, bei denen früher schon große Salvarsanmengen verabreicht worden waren. Immerhin soll der allgemeine Grundsatz, daß ein Zuviel der Behandlung meist weniger schädlich ist als ein Zuwenig (*C. Stern*) dabei nicht in Vergessenheit geraten, und eine strenge Kritik bei der Beurteilung des einzelnen Falles ist unerläßlich. Feste, zahlenmäßige Grenzen können eben auch hier nicht aufgestellt werden. Konstitution, Körpergewicht, Krankheitsphase und Lokalisation werden wiederum bei der individuellen Bemessung des Vorgehens in erster Linie berücksichtigt werden müssen.

Neben den subjektiven Angaben der Patienten über ihr Befinden kann auch das Verhalten des Körpergewichtes Anhaltspunkte liefern. Meistens erfolgt ziemlich bald nach der eingeleiteten Salvarsantherapie, ganz besonders bei der nicht kombinierten, eine manchmal sogar überraschende Gewichtszunahme, die später von einer Abnahme des Körpergewichtes abgelöst werden kann (*Almkvist*). Es ist Sache des Arztes, diese *roborierende* Wirkung des Salvarsans nach Möglichkeit durch Anpassung des Vorgehens an den einzelnen Fall auszunutzen. Sie trägt nicht zuletzt zu den Erfolgen der Salvarsantherapie bei und stellt sich wiederum vorteilhaft in Gegensatz zu dem schwächenden Einfluß jeder Quecksilberbehandlung. Bei allzulange

fortgesetzter Kur kommt es zuweilen zu einem eigentlichen Kräftezerfall, wie ich es einige Male beobachten konnte. Dies muß natürlich nach Möglichkeit vermieden werden. Aber es kann auch eine übermäßig hochgradige und vom Patienten lästig empfundene Gewichtszunahme — durch „schlechtes Fett“, wie sich manche Patienten auszudrücken pflegen — eine Indikation zur Sistierung der Einspritzungen abgeben. In bezug auf die Einzelgaben erscheint es auch von dem hier erörterten Gesichtspunkte aus richtig, sich an die von der Kölner Salvarsankommission und in den „Richtlinien“ aufgestellten Grenzen zu halten und die Dosis IV = 0.6 g Neosalvarsan nicht zu überschreiten.

Unter voller Berücksichtigung der genannten Faktoren soll das Bestreben vorwalten, die erste Salvarsankur so intensiv wie möglich durchzuführen. Von ihrem Gelingen oder Nichtgelingen hängt häufig das weitere Schicksal des Patienten ab. Wir nähern uns damit dem Gedanken der Abortivkur, ohne es bei einer einzigen Behandlungsserie bewenden zu lassen und glauben, daß diese Vorstellung von der eminenten Bedeutung der ersten Behandlung mit zu dem Ausbau der Abortivtherapie geführt hat.

Dieser Grundsatz findet bei allen Formen der Syphilis, auch bei den als „leichten Fällen“ bezeichneten ganz frischen, noch seronegativen Schankern, Anwendung; denn „es gibt“, wie *Felix Pinkus* sich ausspricht, „gar keine leichte Form der Syphilis. Es gibt keine Spirochätenträger in dem Sinn, wie *Wassermann* sich von mit frischem Primäraffekt Behafteten ausdrückt“. Es handelt sich aber nicht darum, den einzelnen Eingriff brüsk zu gestalten und stürmische Reaktionen hervorzurufen, sondern den Erfolg auf möglichst schonende Art durch eine je nach dem Einzelfalle zu bemessende Serie von therapeutisch wirksamen, nicht zu kleinen Dosen zu sichern.

Wie lange die erste Behandlung und wie zahlreiche und kräftige weitere Kuren erforderlich sind, darüber entscheiden verschiedene Gesichtspunkte. Vor allem richtet man sich nach dem Krankheitsstadium, dem Verlauf, der Beeinflussung und dem Verhalten der klinischen und der serologischen Krankheitssymptome. In frischeren Stadien begnügt man sich bei raschem Verschwinden und definitivem Ausbleiben krankhafter Erscheinungen durchschnittlich mit einer kürzeren Gesamtbehandlung als bei älteren Fällen. Bei fortgeschrittener Erkrankung, die in irgendeiner Hinsicht sich als schwer beeinflussbar erweist, wird man die Heilversuche über längere Zeit ausdehnen. Immer aber soll dem klinischen Befund bei der Entscheidung über Fortsetzung oder Abschluß der Behandlung das größere Gewicht beigemessen werden als der positiven *Wassermann*schen Reaktion. Bei dem jetzigen Stande der Syphilisdiagnostik, bei der Ungewißheit einer wirklichen Sterilisation bei klinischer und serologischer Symptomlosigkeit begreift man, daß das von den verschiedenen Autoren empfohlene Behandlungsmaß sowohl für die einzelne Kur als auch für die Gesamtbehandlung sich in weiten Grenzen bewegt, und es würde zu nichts führen, die einschlägige Literatur hier wiederzugeben. Es handelt sich, wie *Jadassohn* sagt, zum Teil um eine „Temperamentsache“.

Der Optimist wird sich bei gutem Verlauf mit einer geringeren Behandlungsdauer begnügen als derjenige, dessen Verantwortungsgefühl das Gespenst der Tabes, der Paralyse und des Aneurysmas beunruhigt.

Im allgemeinen werden speziell bei gutem Verlauf die späteren oder „Nachkuren“ weniger energisch durchgeführt als die erste Behandlung. Man trägt dabei der Möglichkeit einer abnehmenden Toleranz Rechnung. Verwerflich aber sind zu kurze Behandlungsserien, sofern sie nicht eher als diagnostische *Salvarsanprovokation* gedacht sind. Denn ist man bei der ersten Kur gewissen Krankheitslokalisationen nicht beigekommen, so kann man nicht recht einsehen, daß nachher wenige Salvarsandarreichungen die abgelegenen und rebellischen Spirochätenherde zu zerstören vermögen. Man müßte vielmehr gewärtig sein, daß ein solches Vorgehen einer „Anbehandlung“ gleichkommt und mit ihr ihre Gefahren teilt.

In bezug auf die Bedeutung der Serodiagnostik für die zu ergreifenden therapeutischen Maßnahmen drücken sich *Jadassohn* und *Kolle* ungefähr gleich aus, indem sie die *Wassermannsche* Reaktion als einen, aber nicht den einzigen Wegleiter bei der Behandlung der Syphilis bezeichnen.

Die Einschätzung der serologischen Befunde kann nicht in jedem Stadium dieselbe sein. Sie hängt wesentlich von gewissen Voraussetzungen ab. Während im seronegativen Primärstadium und bei alter Lues mit negativem Wassermann, z. B. Aortitis, der Arzt sich durch den guten Blutbefund nicht dazu verführen lassen darf, die Behandlung zu frühzeitig abzubrechen, werden bei unter der Behandlung latent gewordenen spätprimären und sekundären Formen die Zahl und die Intensität der Kuren auch durch das Verhalten der Seroreaktion mitbestimmt werden. Bei rasch negativ werdendem und bleibendem Wassermann darf das Gesamtbehandlungsmaß den Fällen gegenüber reduziert werden, bei denen ein hartnäckig positiver Ausfall verzeichnet wird oder bei denen Serorezidive vorkommen; doch sind dann Liquorkontrollen nicht zu unterlassen.

Schon bei der ersten Kur kann die Serodiagnostik dem Arzt einen Fingerzeig geben für die Bestimmung der Salvarsangesamtdosis. Findet eine verhältnismäßig rasche Umstimmung statt, und bleiben die serologischen Befunde weiterhin unter der Injektionstherapie stets normal, ohne positive Schwankung, so ist es gestattet, sich an die unteren Grenzen der für die betreffende Periode erforderlichen Gesamtdosis zu halten. In den anderen Fällen wird man sich hingegen den oberen Limiten nähern müssen. Eine solche Differenzierung, die bei sorgfältigster Untersuchung und Überwachung der Kranken mit dem nötigen Sachverständnis und mit Kritik gehandhabt wird, kann nicht auf Irrwege führen. Wer sie nicht akzeptiert, fällt eo ipso auf die frühere Form der chronisch-intermittierenden Behandlungsmethode zurück und verläßt das Prinzip des Individualisierens. Dieses anerkanntermaßen allein dem modernen Wissen Rechnung tragende individuelle Vorgehen ist aber ohne Zuhilfenahme der Serodiagnostik nicht denkbar; es baut vielmehr auf den Ergebnissen der diagnostischen Laboratoriumsmethoden auf.

Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen auch gewisse Verfeinerungen der *Wassermannschen* Reaktion nicht ganz wertlos. Für die allgemeine Diagnostik hat sich die Originalmethode *Wassermanns* mit mehreren Antigenen am besten bewährt, die allerorts in einheitlicher Weise durchgeführt werden sollte, wie es für Deutschland die am 11. Juli 1919 vom Reichsgesundheitsrat erlassenen staatlichen Bestimmungen vorschreiben (s. *Tr. Baumgärtel*).

Die meisten „Verbesserungen“ berauben die *Wassermannsche* Reaktion noch mehr ihrer ohnehin unvollkommenen Spezifität. Wer feinere quantitative Differenzierung für rein therapeutische Entschlüsse als notwendig erachtet, kann dies auch bei Verwendung der Originalmethode erreichen, indem er die Resultate zu verschiedenen Zeiten, z. B. eine halbe, zwei und 24 Stunden nach Durchlösen der Extraktkontrollen ablesen läßt, wie es an manchen Instituten üblich ist. Verwertbar sind aber solche Befunde nur bei bereits gestellter Diagnose und nur in den Frühstadien der Syphilis. Zeigt z. B. das Serum eines in Behandlung befindlichen Syphilitikers des ersten oder zweiten Stadiums bei der ersten Ablesung noch starke Hemmung zu einem Zeitpunkt, wo die Normalseren durchgelöst haben, so sollte die Salvarsanbehandlung, wenn immer möglich, auch dann noch nicht abgeschlossen werden, wenn nach einigen weiteren Stunden eine völlige Nachlösung zustande kommt und das endgültige Resultat als negativ ausgegeben wird.

Ebenso wäre es verkehrt, die *Wassermannsche* Reaktion so zu interpretieren, daß man die Salvarsankur abbrechen könnte, sobald die anfänglich positive *Wassermannsche* Reaktion einmal glatt negativ ausgefallen ist. Nach Möglichkeit muß darüber hinaus weiter behandelt werden, besonders wenn die für das betreffende Stadium festgesetzte Limite der Gesamtdosis noch nicht oder eben erst erreicht worden ist und die Toleranz es erlaubt. Ich erinnere an den bei der Syphilisbehandlung allgemein gültigen, und auch auf die reine Salvarsantherapie übertragbaren, von *Jadassohn* geprägten lapidaren Satz: „Es muß mehr von den Spezifica gegeben werden, als zur Beseitigung der klinischen und serologischen Symptome notwendig ist.“

Nicht selten bemerkt man ein Schwanken der *Wassermann*-Reaktion gegen Ende der Kur, so daß einem negativen Ergebnis wieder ein zweifelhafter oder schwach positiver Ausfall folgen kann. Umgekehrt ist es nicht unbekannt, daß die bei Abschluß der Salvarsanserie noch konstatierten serologischen Alterationen späterhin verschwinden können.

Bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse erübrigt es sich beinahe zu betonen, daß die Serodiagnostik auch auf die Rückenmarksflüssigkeit ausgedehnt werden muß. Ist eine Lumbalpunktion aus äußeren Gründen — wie in der Praxis nicht selten — nicht durchführbar, so können aus dem Verhalten des Blutes allein keine Rückschlüsse gezogen werden, die zu einem früheren Abschluß der Kur berechtigen. Dann ist der Arzt häufig gezwungen, die Behandlung ebenso intensiv zu gestalten, wie wenn ein positiver Liquorbefund vorliegt.

In den Spätstadien und auch bei Graviden, die an Syphilis leiden und die einer guten Behandlung nicht teilhaftig geworden sind, kommt einer

abgeschwächten oder ganz negativen Seroreaktion nicht mehr die Bedeutung zu, die wir den zu Beginn seropositiven Frühformen zuerkannt haben. Eine kräftige und wiederholte, im ganzen über lange Zeit ausgedehnte Salvarsandarreichung dürfte hier immer indiziert sein. Der negative Wassermann ist dabei wohl oft durch die besonders lokalisierte, nicht mehr generalisierte Spirochätenerkrankung zu erklären. Prognostisch gestattet das Fehlen der Seroreaktion hier durchaus nicht a priori eine günstige Voraussage (Aortensyphilis, Nervenlues). Auch die Beeinflussbarkeit des Leidens, speziell der klinischen Veränderungen, durch Salvarsan wird durch den serologischen Befund in keiner Weise präjudiziert.

Auf die Beurteilung des positiven Wassermann in der Spätlatenz werde ich an spezieller Stelle zurückkommen.

Wenn nun die vorgängigen Ausführungen die Bedeutung und Notwendigkeit der Serodiagnostik während der Salvarsanbehandlung erhellen, so erscheinen uns heute diese Laboratoriumsanalysen für die weitere Überwachung unserer Patienten, für eine zweckdienliche Durchführung der so ungemein wichtigen Nachkontrolle vollends unerlässlich. Bei der reinen Salvarsantherapie sind häufige und nicht zu lange aufgeschobene Blutuntersuchungen bald nach Abschluß einer Kur wegen der dem intravenös einverleibten Salvarsan vorgeworfenen flüchtigen, schockartigen Wirkung noch dringender zu befürworten als bei anderen Behandlungsmethoden der Syphilis (Quecksilber und Wismut), bei denen die Verweildauer der Medikamente, allerdings oft nicht zum Vorteil des Organismus, viel längere Zeit beträgt. Und wiederum sind es die Frühstadien, bei welchen uns die Serodiagnostik besondere Dienste zu leisten vermag. Hat das Salvarsan das uns vorschwebende Ziel, die völlige und restlose Vernichtung der Pallidae nicht erreicht, so zeigen sich diese ganz naturgemäß rascher wieder, als wenn sie unter dem entwicklungshemmenden Einfluß des nicht ausgeschiedenen Quecksilbers oder Wismuts stehen, und dies besonders kurz nach der Infektion, wo sie sich in bezug auf die Erzeugung sichtbarer Manifestationen noch mehr aktiv verhalten als später. Oft läßt sich durch diese serologischen Kontrollen, von denen eingehende klinische Untersuchungen nicht zu trennen sind, wenn sie beizeiten vorgenommen werden, dem Auftreten von Neurorezidiven vorbeugen. Häufige, namentlich in den ersten Jahren wiederholte Seroanalysen können den Arzt auf die beschleunigte Notwendigkeit der Neuaufnahme der Therapie aufmerksam machen bzw. ihn zur Abkürzung der vorgesehenen behandlungsfreien Ruhepause veranlassen, indem der Beginn des Umschlages, des Wiederpositivwerdens der *Wassermannschen* Reaktion in den meisten Fällen bei der reinen Salvarsandarreichung eine Indikation zum sofortigen therapeutischen Handeln darstellt. Das ist bei der Quecksilberkur oder bei der kombinierten Behandlung der Kumulationsgefahren wegen nicht immer möglich. Ein Abwarten verschlimmert aber die Heilungschancen sehr bald.

Um die Frage zu entscheiden, ob eine weitere Behandlung angezeigt oder vielleicht bereits Heilung eingetreten sei, kann nach dem Vorgange von

Milian und *Gennerich* auch die sogenannte Reaktivierung durch provokatorische Salvarsaninjektionen versucht werden. Die genannten Forscher haben festgestellt, daß mitunter bei klinisch und serologisch scheinbar symptomfreien Patienten kürzere oder längere Zeit nach einer einmaligen intravenösen Salvarsaninjektion von mittelstarker Dosierung ein Umschlagen der *Wassermannschen* Reaktion eintritt. Vielfach wird jetzt die Versuchsanordnung in der Weise durchgeführt, daß am dritten und zehnten Tage nach Verabreichung von 0.30 bis 0.45 g Neosalvarsan Blutuntersuchungen vorgenommen werden. Natürlich ist es vorteilhaft, aber in der Praxis oft unmöglich, die Seroreaktion häufiger und über längere Zeit zu wiederholen. Bei der immer noch ungenügenden Kenntnis vom Wesen der *Wassermannschen* Reaktion lautet die Erklärung der erwähnten Erscheinung verschieden. Die Deutung, wonach durch das einverleibte Salvarsan Spirochäten zugrunde gehen, deren freiwerdende Endotoxine provozierend auf die Reaginbildung wirken, dürfte indes größeren Anklang finden als die Auffassung, es werden unter der Salvarsanwirkung abgekapselte Pallidae in Freiheit gesetzt, id est mobilisiert.

Dies bezeichnet *Krefting*, der „den Glauben an die Berechtigung dieser ungereimten Methode“ zerstören will, als eine unbewiesene und paradoxe Wirkung des Salvarsans. Der diagnostische Wert der provokatorischen Salvarsaninjektion wird heute ziemlich allgemein anerkannt (*E. Hoffmann, Jadassohn*). Wenn *Krefting* niemals beobachten konnte, daß nach Salvarsangaben bei Syphilitikern eine negative Seroreaktion in eine zweifelhafte oder sogar positive umgewandelt werden kann, so erscheint mir dies — zahlreiche Nachprüfungen seinerseits vorausgesetzt — sonderbar.

Meine persönlichen Erfahrungen gehen dahin, daß man dieses Phänomen noch häufiger gewahrt, wenn man statt einer einige kleine Salvarsaninjektionen vornimmt oder neben Salvarsan noch Quecksilber oder Wismut gibt, namentlich aber dann, wenn man öfters und über lange Zeit das Blut kontrolliert.

Man kann die Frage aufwerfen, ob diese Deutung der Erscheinung in jedem Falle zutreffend sei. Nimmt man nämlich bei alten wassermannnegativen Syphilitikern in kürzeren Abständen und öfters und über längere Zeit Blutanalysen ohne provokatorische Salvarsandarreichung vor, so stößt man mitunter auf ebenso differierende, schwankende Resultate wie bei mit Salvarsan Provozierten und wie bei der Untersuchung der gleichen Blutentnahme von behandelten und unbehandelten alten Infektionen an verschiedenen Instituten. Der Reagingehalt des Serums steht oft so nahe an der Grenze unserer Einstellung bei der *Wassermannschen* Reaktion, daß man sich hierüber nicht wundern kann.

Nach diesen Erörterungen über die der reinen Salvarsanbehandlung zugrunde zu legenden allgemein gültigen Überlegungen kann ich mich in bezug auf das spezielle Vorgehen in den verschiedenen Phasen und Lokalisationen der Syphilis kurz fassen. Bei den hier folgenden Bemerkungen liegt es mir wiederum fern, einen festen Behandlungsplan für die Syphilisfälle der einzelnen Stadien zu entwerfen. Es kann sich auch hier nur um eine Besprechung allgemeiner Richtlinien handeln, die sich den verschiedenen Perioden der

Krankheit und den damit veränderten Voraussetzungen anzupassen haben, die jedoch nicht ohne die für den einzelnen Fall nötige Kritik in die Praxis umgesetzt werden dürfen.

Primäre, seronegative Syphilis.

Alexander, Arzt, Kerl, Neisser konnten zeigen, daß das syphilitische Virus bereits im Primärstadium mit noch negativer Seroreaktion sich in den inneren Organen ausbreitet. Sogar im Liquor cerebrospinalis wurde es sehr frühzeitig nachgewiesen. Es handelt sich daher nicht um die Bekämpfung einer rein lokalen Krankheit bei den frischen Schankern, wie man früher anzunehmen geneigt war. Wir können es daher gut verstehen, daß sich viele, die zwar vom Gelingen der Abortivbehandlung bei den meisten Fällen in dieser Periode überzeugt sind, sich doch nicht so ganz auf dieses Verfahren verlassen wollen, und vorsichtshalber nach einer verschieden bemessenen, aber nicht länger als ein bis zwei Monate dauernden Pause eine weitere Behandlung folgen lassen, z. B. *Jadassohn* (l. c.). Da eben die vorhandenen Untersuchungsmethoden keine absolute Gewähr geben und das Auftreten eines positiven Wassermann oder eines klinischen Rezidivs die Aufnahme einer zumeist recht lange dauernden Behandlung zur Folge hätte, erscheinen solche Befürchtungen durchaus berechtigt. Eine abwartende Stellungnahme des Arztes schließt die Übernahme einer um so schwereren Verantwortung in sich, als zu Beginn der ärztlichen Pflege bei diesen Fällen ungleich größere Heilungschancen als bei einem Rückfall vorhanden sind.

Man muß daher wohl *Blanck, Cornaz, Finger, Kerl, Leven, Meirowsky, Mulzer, Stümpeke* u. a. beipflichten, die sich gegen das Dogma der Heilbarkeit jedes Falles von seronegativem Primäraffekt durch eine Abortivkur wenden, und statt einer einzigen Serie von Salvarsaneinspritzungen (Abortivkur) eine Frühbehandlung durch Ergänzung mit zwei bis drei oder sogar mehreren Serien empfehlen (auch *Pinkus, Pulvermacher, Wechselmann* u. a. m.). Bei der alleinigen Salvarsanbehandlung dürften solche Sicherheitskuren noch eher angebracht sein als bei der Salvarsan-Wismut- oder Salvarsan-Quecksilberabortivkur.

Auch bei der experimentellen Kaninchensyphilis gibt es, wie *Kolle* zeigte, sogenannte „Versager“, d. h. Tiere, bei denen die Sterilisation trotz frühesten Eingreifens nicht gelingt, und bei denen in der Folge Reinfektionen nicht haften. Die Ursache des Mißlingens der Frühbehandlung muß wohl auch hier wiederum auf seiten des Organismus gesucht werden.

Wird die erste Behandlung im Sinne einer Abortivkur durchgeführt und dabei vielleicht in Anlehnung an das nur für die reine Salvarsanbehandlung geeignete Verfahren *Berings* (vgl. Kapitel: Frühbehandlung von *Zieler*) eine rasche, gedrängte Reihenfolge der einzelnen Injektionen gewählt, so können bei den folgenden Serien die normalen Intervalle, vier bis höchstens sieben Tage, zwischen zwei Einspritzungen eingehalten werden. Bei rasch steigenden Einzeldosen wird man im Laufe von vier bis sechs Wochen zu einer Gesamtdosis von 3 bis 4 g Neosalvarsan gelangen, die für das Gros der Fälle zur Sterilisierung ausreicht. Bei der großen Bedeutung der ersten Kur gehe ich persönlich etwas höher und verabreiche mindestens 5.0 g innerhalb acht Wochen.

Während der ersten Kur und auch am Anfang und am Ende der späteren Behandlungszyklen ist das Blut zu kontrollieren und nach Abschluß der Therapie soll der Patient noch mindestens drei Jahre in regelmäßigen, aber später größer werdenden Abständen untersucht werden.

Dem Auftreten einer vorübergehend positiven *Wassermannschen* Reaktion, der sogenannten positiven *Schwankung*, während der Behandlung wird große Bedeutung beigemessen. Diese Fälle haben eine weniger günstige Prognose; sie sind der spätprimären Periode zuzurechnen und länger zu behandeln und zu beobachten.

Besondere Beachtung ist bei der Behandlung der seronegativen Primärlues dem Verhalten des Primäraffektes zu schenken. Damit, daß die Spirochäten aus der Oberfläche verschwinden und eine rasche Überhäutung des Ulcus erfolgt, erlischt unser Interesse an den Vorgängen, die sich in der lokalen Affektion abspielen, nicht. Die Eintrittspforte des syphilitischen Virus bleibt weiterhin Gegenstand unserer Aufmerksamkeit, bis der letzte Rest der Infiltration, die noch Spirochäten beherbergen könnte, beseitigt ist. Gelingt dies durch verstärkte oder verlängerte Salvarsanbeeinflussung nicht, so erscheint ein örtliches Vorgehen mit Thermokauter, die Verschorfung oder Exeision angezeigt. Mit zahlreichen anderen Autoren (vgl. auch *Arzt, L.*) neige ich der Ansicht zu, daß eine derartige Lokalbehandlung, wo immer möglich, von vornherein in jedem Falle durchgeführt werden sollte.

Mein spezieller Vorschlag geht dahin, die *Wassermannsche* Reaktion am Anfang, zwei- bis viermal während und bei Beendigung der Kur anzustellen; unmittelbar darauf sollte sie jeden Monat wiederholt, nach dem dritten Monat alle drei Monate und im dritten Jahre noch zweimal in sechsmonatigen Abständen nachgeprüft werden. Außerdem sollte man während der Beobachtungszeit die diagnostische Reaktivierung mit Salvarsan als Hilfsmittel heranziehen. Es ist sehr bedauerlich, daß in der Praxis viele Ärzte ihren Patienten diese Auslagen ersparen zu dürfen glauben.

Wenn bei dieser Gruppe von Syphilisfällen die Gesamtbehandlung eine verhältnismäßig kurze ist, so darf dies nur unter der Voraussetzung einer besonders exakten diagnostischen Überwachung geschehen. Der Grundsatz, kein Syphilitiker dürfe ohne Bestätigung der vollständigen serologischen Symptomlosigkeit unter Zuhilfenahme der Liquoruntersuchung als geheilt erklärt werden, gilt auch für die seronegative Primärlues. Eine erste Lumbalpunktion kann im Laufe oder am Schlusse der ersten Kur, eine zweite, bei gutem Befund abschließende Liquoranalyse etwa ein halbes Jahr nach Beendigung der Totalbehandlung vorgenommen werden.

Spätprimäre und sekundäre Lues.

Seit *Wassermann* den Gedanken formuliert hat, die sekundäre Syphilis nicht mehr mit dem Auftreten der Roseola, sondern mit dem Positivwerden der Seroreaktion beginnen zu lassen, als Zeichen der eingetretenen Generalisierung der Spirochäten, wird von manchen, namentlich unter

therapeutischen Gesichtspunkten, die seropositive primäre Lues dem sekundären Stadium gleichgestellt.

Ich akzeptiere den Vorschlag *Wassermanns* nur unter therapeutischen Gesichtspunkten. Für die Klinik möchte ich die *Ricordsche* Dreiteilung beibehalten wissen. Das oft ganz plötzliche Eintreten des generalisierten Sekundär-exanthems rechtfertigt die Aufstellung eines neuen Stadiums besser als das zumeist allmählich erfolgende Ansteigen der Wassermannreaktion bei klinisch noch auf eine bestimmte Region begrenzter Krankheit. Das veränderte klinische Verhalten im Sekundär- und im Tertiärstadium dokumentiert außerdem viel anschaulicher weiter fortgeschrittene Allergiezustände als die, einmal positiv geworden, gleichbleibende *Wassermannsche* Reaktion. Schon aus didaktischen Gründen wird der Syphilidologe die Einteilung *Ricords* vorziehen. Der haarscharfe Beginn der *Wassermannschen* Reaktion mit der ersten ins Blut eindringenden Pallida nach Versagen des Drüsenfilters, wovon *Delbanco* spricht, kann bei dieser rein quantitativen Methode nicht mit Sicherheit festgestellt werden und ist zurückzuweisen.

Der Erfolg der Therapie in den beiden Perioden unmittelbar vor und nach dem Erscheinen des Exanthems läßt in der Tat diese Annahme ähnlicher Verhältnisse berechtigt erscheinen. Während im seronegativen Primärstadium die Zahl der Heilungen in vielen Statistiken an 100% heranreicht, finden wir bei der wassermannpositiven Primärsyphilis und in der frischen Sekundärperiode die Erfolge wesentlich reduziert, aber unter sich bei beiden Krankheitsgruppen nicht stark differierend. Die Angaben der Autoren schwanken zwischen 10 bis 40% Mißerfolgen, die wohl zum Teil auf das Material, zum Teil auf die verwendeten Präparate (Altsalvarsan, Neosalvarsan, Silbersalvarsan usw.) und nicht zuletzt auf das verschiedenartige Vorgehen (Dosierung, Intervalle, Zahl der Kuren) zurückzuführen sind.

In meinem eigenen Material konnte ich weder bei den mit Salvarsan allein noch bei den zahlreicheren mit Quecksilber kombiniert behandelten Fällen in bezug auf die Dauerresultate günstigere Ergebnisse bei den noch zur Primärperiode mit positivem Wassermann gehörigen Patienten nachweisen. Es mag ein Zufall sein, daß ich bei diesen letzteren häufiger Rückfälle und namentlich meningeale Läsionen in der Folge zu sehen bekam als bei Kranken, bei denen sich das Virus unter den Erscheinungen eines Sekundärexanthems in der Haut angesiedelt hatte, und ich war versucht, meine Feststellungen mit den heilenden Einflüssen der spezifischen Hautreaktion und einer relativen Fixierung des Virus zu erklären. Doch gehe ich keineswegs etwa so weit, zu empfehlen, diesen immunisatorischen Schock des Organismus bei den spätprimären Patienten abzuwarten, da neben der allenfalls vermeidbaren Ansteckungsgefahr die Möglichkeit besteht, daß in der Zwischenzeit die Spirochäte neue, schwer beeinflussbare Lokalisationen befällt.

Die Einwände gegen die Einteilung in eine Vor- und Nachwassermannperiode, die aus didaktischen Gründen und der fließenden Übergänge wegen erhoben werden und mir wohl begründet erscheinen, werden damit nicht

berührt. Bei der Therapie zeigt sich aber, daß mit der fortschreitenden Vermehrung und Ausbreitung der Pallidae, die sich in den frühen Stadien der Syphilis in einer Zunahme der der Wassermannschen Reaktion zugrunde liegenden Reaginbildung ablesen läßt, Hand in Hand ein Zurückgehen der Heilungschancen bemerkt wird, wobei die Kurve beim Auftreten der klinischen Secundaria keine so jähe Änderung erfährt, wie man erwarten könnte.

Kann man über die Zweckmäßigkeit des Ictus immunisatorius mit hohen Initialdosen der seronegativen Primärlues verschiedener Ansicht sein, so halte ich ein solches Vorgehen bei frischem Sekundärexanthem für verwerflich. Derartige Allgemeinreaktionen, wie der Endotoxinsturm im Sekundärstadium auslösen kann, sind zweifellos imstande, folgenschwere, wenn auch nicht sofort sich abhebende Organschädigungen hervorzurufen (Zirkulationsorgane, Leber, Nieren). Geradezu verhängnisvoll können heftige Lokalreaktionen an den Meningen und an lebenswichtigen Organen werden. Bei spätprimärer Syphilis trifft man ganz ähnliche Verhältnisse, was sich unter anderem auch darin zeigt, daß manchmal unmittelbar nach der ersten Salvarsaninjektion die vorher noch unsichtbare Roseola hervortritt (*Herxheimerse* Reaktion).

Die Salvarsanbehandlung wird daher am besten mit kleinsten Einzelgaben, einem Drittel bis die Hälfte der ersten Dosis, eingeleitet; auf Neosalvarsan berechnet wäre dies 0.05 bis 0.075 g, nach vier bis sechs Tagen erfolgt eine zweite Injektion, deren Höhe von dem Ertragen der ersten Einspritzung abhängig gemacht und je nachdem etwas höher, gleich stark oder sogar noch kleiner bemessen wird. In der Sekundärperiode zeigt sich die spezifische Wirkung des Salvarsans in verblüffendster Weise, indem die höchst kontagiösen Effloreszenzen, Schleimhautplaques und nässende Papeln, in wenigen Tagen geradezu weggefeht werden. Dies demonstriert die überragende Bedeutung der Ehrlichschen Erfindung in sozialer Hinsicht am klarsten. Wir sehen dabei aber auch, daß gleichzeitige Quecksilber- oder Wismutdarreichung die Resultate nicht mehr weiter zu beschleunigen vermag.

In der Regel sind die späteren Eingriffe nicht mehr von so hochgradigen reaktiven Erscheinungen gefolgt; die Fieberbewegung nach der Einspritzung wird immer unbedeutender, und so kann man dann allmählich über Dosis II und III bei kräftigen Männern zur Volldosis IV = 0.60 g Neosalvarsan oder der entsprechenden Menge eines anderen Salvarsanpräparates gelangen. Es ist nicht ratsam, diese Einzelgabe zu überschreiten. Die Zwischenpausen werden von manchen bis auf drei Tage reduziert, während andere es richtiger finden, bei den Volldosen siebentägige Intervalle einzuhalten, solange der Ausscheidungsmechanismus des Salvarsans noch nicht in allen Einzelheiten erforscht sei. Auch bei diesem Problem wird man einen vermittelnden Standpunkt einnehmen und bei der Entscheidung sich nach der Sachlage des einzelnen Falles richten müssen unter steter Berücksichtigung der „Richtlinien für die Anwendung von Salvarsanpräparaten“.

Die rasch sich wieder verflüchtigende Hauptwirkung des Salvarsans namentlich bei der intravenösen Methode weist aber doch darauf hin, daß

bei ausschließlicher Salvarsanbehandlung die Ruhepausen zwischen den einzelnen Injektionen allerhöchstens sechs bis sieben Tage dauern sollten. Verzettelte Einzelgaben führen nicht zum Ziel, selbst wenn die Gesamtmenge ein hohes Maß erreicht.

Hinsichtlich der Gesamtdosis pro Serie oder Kur wird man durchschnittlich auf höhere Werte kommen als bei der primären seronegativen Syphilis. Als Mindestmengen werden 3 bis 5 g Neosalvarsan angegeben. Diese Dosis erscheint mir bei reiner Salvarsantherapie entschieden zu gering, zeigte sich doch bei den Kontrollen von *Hedwig Kalversiep*, daß bei seronegativer und positiver Primärlues durchschnittlich 7·3 g Neosalvarsan nötig waren. Das Verhalten der Seroreaktion wird nach dem Verschwinden der klinischen Erscheinungen hier mitbestimmend sein insofern, als bei Fortbestehen serologischer Veränderungen durchschnittlich die Minimalgesamtdosis beträchtlich überschritten werden muß. Bei Patienten, die sich in gutem Ernährungszustande befinden, die keine Überempfindlichkeitsphänomene aufweisen und bei denen regelmäßig vorgenommene Nieren- und Leberfunktionsprüfungen (Eiweiß, Zucker, Urobilinogen, Diazoreaktion) normal ausfallen, darf man wohl bis auf 6, 8 bis 10 g Neosalvarsan, ganz ausnahmsweise noch höher gehen.

Umgekehrt soll man wiederum sich nicht durch eine rasch negativ gewordene Seroreaktion dazu verleiten lassen, die Behandlung zu frühzeitig abubrechen. Bei reiner Salvarsanbehandlung möchte ich 6·0 g Neosalvarsan als unterste Kurgrenze für spätprimäre und für sekundäre Syphilis bezeichnen (vgl. aber auch „Richtlinien“).

Will man sich mit dieser Gesamtdosis begnügen, so sollte die *Wassermannsche* Reaktion am Ende der Behandlung nicht nur einmal, sondern zweibis dreimal, in einwöchigen Abständen vorgenommen glatt negativ ausgefallen sein, weil Schwankungen nicht zu den Seltenheiten gehören.

Ähnlich wie bei der wassermannnegativen Lues I dem syphilitischen Granulationsgewebe der Initialsklerose hat man bei weiter fortgeschrittener Infektion im späteren Primärstadium und in der Sekundärperiode dem Verhalten der regionären Drüsenschwellung, die bei seronegativem Primäraffekt meist noch nicht oder nur unvollständig entwickelt ist, volle Aufmerksamkeit zu widmen. Im Gegensatz zu *Hauck* decken sich meine Erfahrungen mit denjenigen *Bruhns*, indem in zahlreichen Fällen die indolente Skleradenitis der Salvarsanbehandlung — auch der kombinierten — nicht weichen wollte. Meine Versuche, mit Röntgenstrahlen eine Sensibilisierung herbeizuführen, blieben meist erfolglos. Immer aber hat der Arzt bei diesem Vorkommnis das Gefühl der Unbehaglichkeit, trotz des serologischen Erfolges, und das Fortbestehen einer beträchtlichen regionären Drüsenschwellung gibt berechtigten Anlaß dazu, das Maß der Gesamtdosis zu erhöhen.

Noch unerläßlicher als bei der ersten Krankheitsgruppe ist bei den hier besprochenen Stadien eine sorgsame Liquorkontrolle, die am Anfang und am Schlusse der Kur stattzufinden hat und später wiederholt werden muß. Nach *Gennerich* soll eine Lumbalpunktion außerdem ein halbes Jahr und eine

letzte eineinhalb Jahre nach Abschluß der Gesamtbehandlung vorgenommen werden.

Die Zahl der einzelnen Behandlungsserien hängt vom Verlaufe des einzelnen Falles ab. *Brandweiner* schlägt drei Kuren vor, wenn keine klinischen Erscheinungen mehr auftreten und nach der ersten Kur der Wassermann negativ bleibt, in den anderen Fällen noch zwei weitere Kuren. Natürlich ist es unter Umständen auch damit nicht getan. Die Abstände zwischen den Kuren sollen vier bis sechs Wochen, anfänglich sicher nicht mehr als zwei Monate betragen. In dieser Periode der Krankheit ist ganz besonders der Neurorezidivgefahr und der Entwicklung einer meningealen Infektion wegen vor zu langen Behandlungspausen zwischen der ersten und zweiten Kur zu warnen.

In allen Fällen von seropositiver Lues, besonders aber bei hartnäckig persistierender Seroreaktion, kann man, der ausgezeichneten Anregung *Fabrys* folgend, im Verlaufe der reinen Salvarsanbehandlung zwischen stark und weniger intensiv wirkenden Salvarsanpräparaten abwechseln. Zu den ersteren rechne ich Alt- und Silbersalvarsan, zu den schwächer wirkenden Neosalvarsan, Salvarsannatrium und namentlich das Sulfoxylat. Diese Empfehlung dürfte verschiedene Vorteile in Aussicht stellen. Vor allem besteht die Möglichkeit, das Auftreten von Intoleranzerscheinungen eher zu vermeiden. Überempfindlichkeit gegenüber einem Salvarsanpräparat hat nicht unbedingt eine solche gegenüber einem anderen, eventuell sogar „schwereren“, zur Folge (*Sitta*). Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß man bei diesem Vorgehen auf ein Salvarsanpräparat stößt, auf das der Patient individuell besser anspricht, und endlich kann der unerwünschte Einfluß einer allfälligen Angewöhnung leichter behoben werden.

Tertiäre Syphilis.

Wer die größere Hartnäckigkeit der Krankheit Syphilis der spezifischen Behandlung gegenüber im Sekundärstadium mit der größeren Zahl der Spirochäten begründet, scheitert mit dem gleichen Erklärungsversuch, sobald er ihn auf die dritte Periode der Lues übertragen will. Hier scheint die geringe Erregerzahl zu der oft sehr ausgesprochenen und schwer weichenden *Wassermannschen* Reaktion und der viel größeren Schwierigkeit einer Radikalheilung in einem rätselhaften Widerspruch zu stehen. Den Schlüssel zur Lösung des Problems finden wir in einem veränderten Verhalten des Organismus, dem wir auch bei der Behandlung Rechnung tragen müssen. Während die Allergie im Sekundärstadium sich mehr in der Form heftiger und akuter, doch weder tiefgreifender noch destruktiver Manifestationen zeigt, gehen die anfänglich so lebhaften reaktiven Eigenschaften mit den Jahren immer mehr verloren, um einen charakteristischen, doch nicht ganz spezifischen Kern hervortreten zu lassen, der auch den histologischen Aufbau kennzeichnet. In diesem Stadium der Krankheit, in dem an der Haut und an den parenchymatösen

Organen anstatt der zahllosen disseminierten Einzeleffloreszenzen nur noch wenige, aber dafür umfangreichere und destruktive Herde aufzutreten pflegen, an der Haut oft mit deutlich gruppierter Anordnung der Primärläsionen, erzielt zwar die Salvarsanbehandlung mit wenigen Ausnahmen eine fast ebenso prompte Beseitigung der Manifestationen wie bei den frischen Fällen. Aber der eminent chronische Charakter der Krankheit zeigt sich dann, wenn wir eine wirkliche Sterilisation zu erreichen suchen. Die Zahl der Dauerheilungen geht noch weiter zurück und wird bald mit 30, bald mit 50 und mehr Prozent angegeben. Die Diskrepanz ist auf die Ungleichheit der Behandlung und der Beobachtungsdauer zurückzuführen, und es ist anzunehmen, daß bei langer Überwachung mancher Fall sich als ungeheilt erweist, bei dem scheinbar alle Postulate erfüllt waren. Indes bleibt auch im Tertiärstadium die Syphilis eine „im Prinzip heilbare“ Krankheit; nur ist viel weniger Aussicht vorhanden, die Heilung wie mitunter in Frühfällen mit wenigen Schlägen herbeizuführen. Man muß sich also immer auf ein lange dauerndes chronisch-kontinuierliches oder -intermittierendes Vorgehen einstellen. Schockwirkungen sind hier aussichtslos, kurze Intervalle zwischen den Injektionen weniger angebracht als in den Frühstadien. Wiederholte Kuren, über längere Zeit verteilt, sind stets nötig. Ihre Zahl und Intensität hängt aber außerdem von der Lokalisation des Virus (Liquor!) und von dem Erfolge ab.

Latente Syphilis.

Nicht selten wird der Arzt vor die Frage gestellt, wie er sich zu verhalten habe bei Luikern, deren einziges Symptom in einem positiven Wassermann besteht. Aus verschiedenen Gründen ist man genötigt, diese Fälle nicht a priori als gleichwertig zu betrachten. Es muß zwischen Frühlatenz und Spätlatenz unterschieden werden. Zu der ersten Gruppe kann man diejenigen Patienten zählen, deren Infektion nicht mehr als etwa fünf Jahre zurückliegt, während die zweite Kategorie alle älteren Fälle umfaßt.

Die Gefahr des Auftretens klinischer Erscheinungen sowie die Möglichkeit der Übertragung der Krankheit ist in den ersten Jahren wesentlich größer, als wenn über fünf, zehn und mehr Jahre keine Manifestationen bemerkt wurden und nichts anderes als eine positive Seroreaktion vorliegt bei bestem Wohlbefinden des Patienten. Demgegenüber wird der positive Wassermann durch therapeutische Eingriffe erfahrungsgemäß leichter bei frischer als bei alter Syphilis beeinflußt. Nach *E. Fingers* Erfahrungen ist schon bei latenten Luesfällen, die vier bis fünf Jahre sonst symptomlos sind, der Wassermann kaum mehr zu beeinflussen. Möglicherweise kommt der Reaktion aber auch nicht immer die gleiche Bedeutung zu, indem sie wohl bei frischer Infektion als Zeichen einer aktiven Syphilis aufgefaßt werden muß, wogegen das alleinige Vorhandensein der positiven Reaktion nach fünf und mehr Jahren eine solche Schlußfolgerung viel weniger aufdrängt.

Glick und *Safski* vergleichen den positiven Wassermann mit der Leukoplakie und dem Leukoderm; gleich wie diese Affektion könne er auch bei geheilter Syphilis fortbestehen.

Die neuerdings da und dort erörterte Möglichkeit einer positiv verbleibenden Seroreaktion bei abgeheilter Syphilis steht vorläufig noch auf ganz hypothetischem Boden. Folgender Gedankengang scheint mir dafür den einfachsten Erklärungsversuch darzustellen: In der ersten Inkubationszeit und im Anfang des Primärstadiums fallen die Seroreaktionen negativ aus, weil noch keine genügende Menge von „Reaginen“ gebildet wird. Die Substanzen, die wir kurzerhand als Reagine bezeichnen, finden sich in viel kleinerer Menge auch im gesunden Organismus vor. Die *Wassermannsche* Reaktion ist eine quantitative Methode, und daher ergibt sie bei feinerer Einstellung mehr positive Resultate; sie wird immer weniger charakteristisch mit zunehmender Verfeinerung, indem Gesunde oder mit anderen Krankheiten Behaftete mitreagieren. Die Spirochäteninvasion hat zur Folge, daß eine vermehrte Produktion dieser Reagine einsetzt. Es beteiligen sich mit der Ausbreitung des Virus immer zahlreichere Zellen an der erhöhten Arbeit, so daß im späteren Primärstadium und in der Sekundärperiode die *Wassermannsche* Methode einen positiven Ausfall angibt. Weiterhin führen indes Entwicklung und Ausgestaltung der Abwehrvorgänge des Organismus zu einer Abnahme der Spirochätenzahl. Bei Tertiärformen der Syphilis findet man deshalb unvergleichlich viel weniger *Pallidae* als bei frischem Sekundärexanthem. In bezug auf die Seroreaktion treffen wir verschiedene Verhältnisse. Bei manchen Kranken wird sie — ohne Behandlung — im Laufe der Zeit abgeschwächt, ja sogar spontan negativ, entsprechend der abnehmenden Zahl der Krankheitserreger, obwohl keine Sterilisationsheilung zustande gekommen ist. Die Spirochäten haben sich in gewissen „Herden“ lokalisiert. Verhältnismäßig wenige Zellen produzieren mehr Reagine. Bei anderen Fällen bleibt der Wassermann stark positiv, obwohl auch da hinsichtlich der Spirochätenzahl sich ein ähnlicher Vorgang abgespielt hat. Auch die spezifische Behandlung erzielt keinen serologischen Erfolg trotz prompter Beeinflussung der klinischen Erscheinungen und jahrelangen oder dauernden Freibleibens von wahrnehmbaren anatomischen Veränderungen.

Die vermehrte Bildung von Reaginen besteht weiter fort auch an den Orten, die wohl früher, jetzt aber nicht mehr als Sitz der Spirochäten zu betrachten sind. Durch den jahrelang ausgeübten Reiz darauf eingestellt, geht die Überproduktion weiter vorstatten, nachdem der Reiz weggefallen ist. So könnte man sich eine positive Seroreaktion auch nach gänzlicher Sterilisation vorstellen, ohne auf eine doch wohl anfechtbare Analogie zu den persistierenden Trichophyтинreaktionen nach abgelaufener tiefer Trichophytie hinweisen zu müssen.

Mit *Neisser* kann man bei spätlatenten, positiv reagierenden Fällen aber auch die Frage aufwerfen, ob es nicht besser sei, sie unbehandelt in Ruhe zu lassen, ähnlich wie wir es bei abgekapselten Tuberkuloseherden tun. *Neisser* meint, hin und wieder könnte eine Salvarsanprovokation ebenso schädlich wirken wie eine örtliche, zum Floridwerden führende Tuberkulinreaktion. Er schlug vor, alte, spätlatente Leute ohne nachweisbare Krankheitssymptome

nicht zu behandeln und nur die jungen einer intensiven Behandlung zu unterwerfen.

Diese Furcht vor dem „*Quieta non movere*“ teilt *Jadassohn* (l. c.) nicht. Nach ihm ist der positive Wassermann ein genügender Grund für die Einleitung einer Behandlung auch in der Spätlatenz. Denn oft treten Spätrezidive auch ohne „therapeutische Provokation“ auf, woraus man ersehen könne, wie wenig das vermeintliche Gleichgewicht zwischen Immunitätszustand und Spirochätenvegetation bestanden habe.

Marshall und *Shera* gelangen bei ähnlichen Überlegungen zu der Ansicht, daß man verschiedener Auffassung sein könne darüber, ob bei Patienten, bei denen die positive *Wassermannsche* Reaktion das einzige Luessymptom sei und die klinische Erscheinungen über mehr als zwölf Monate nicht aufwiesen, eine Behandlung stattfinden solle oder nicht, obwohl sie die Meinung vertreten, daß solche Fälle als nicht geheilt betrachtet werden müssen, solange die Frage ungeklärt sei, ob es eine verbleibende positive Seroreaktion nach dem Verschwinden aktiver Spirochäten gebe.

Jedenfalls möchte ich mich wohl in Übereinstimmung mit all den genannten Autoren auf den Standpunkt stellen, daß der positive Wassermann für sich allein zwar meistens, doch nicht unter allen Umständen eine Behandlungsindikation darstellt. Auch darin muß man wieder individuell vorgehen. Trotz bester Behandlung hartnäckig positiv bleibende Syphilitiker ohne klinische Äußerungen der Krankheit wird man im allgemeinen in Ruhe lassen können unter der Vorbedingung regelmäßiger weiterer, namentlich klinischer Beobachtung. Bei niemals behandelten spätlatenten Kranken wäre eine abwartende Stellungnahme hauptsächlich dann gerechtfertigt, wenn es sich um alte Leute handelt. Dagegen erscheint ein therapeutisches Eingreifen in den meisten übrigen Fällen schon aus dem Grunde nötig, weil der Arzt sonst die schwere Verantwortung für allfällige Folgen (Aortenlues, Tabes, Paralyse) mitübernehmen müßte. Es sollte wenigstens der Versuch gemacht werden, zu einem guten Ende zu kommen, damit man in keinem Falle mit einem gewissen Recht den Vorwurf einer Unterlassung auf sich nehmen muß. Dieser „Versuch“ darf aber keineswegs einer Anbehandlung entsprechen. Entschließt man sich einmal zu einer spezifischen Therapie, so kann es sich nur um ein regelrechtes, intensives antisymphilitisches Vorgehen handeln, das sich auch nicht auf eine einzige Kur beschränkt.

Bei zweifelhaft, schwankend oder negativ ausfallender Seroreaktion müssen die Blutuntersuchungen mitunter mehrfach wiederholt und eventuell an verschiedenen Instituten vorgenommen werden. Die Salvarsanprovokation ist heranzuziehen, und zur unerläßlichen Ergänzung dient die Analyse der Lumbalflüssigkeit. Ergeben alle Laboratoriumsmethoden negative Befunde, dann ist der allseitigen klinischen Untersuchung äußerste Wichtigkeit beizumessen, besonders wenn bei Syphilisverdacht irgendeine ursächlich unklare Organerkrankung vorliegt. Auch bei negativem Wassermann kann eine Salvarsanbehandlung dringend indiziert sein.

Durchführung der reinen Salvarsanbehandlung bei besonderer Lokalisation der luetischen Erkrankung.

Nur wenige syphilitische Affektionen geben, wenn wir Tabes und Paralyse hier unberücksichtigt lassen, Anlaß zu gesonderter Besprechung. Bei syphilitischer Erkrankung parenchymatöser Organe ist wohl durchwegs ein vorsichtiges, tastendes Vorgehen mit immer oder während langer Zeit klein bleibenden Einzeldosen angezeigt. Nach Beginn mit der Hälfte oder einem Drittel der ersten Dosis Neosalvarsan wird man bei guter Erträglichkeit des Mittels bis höchstens 0.3 g Neosalvarsan ansteigen, es handle sich denn um rasch verschwindende Läsionen, wie oft bei Nieren-, manchmal auch bei Lungen-syphilis. Eine reine Salvarsanbehandlung bei Leberlues scheint mir nicht von vornherein empfehlenswert zu sein. Die Leber ist unbestritten dasjenige Organ, das dem Salvarsan gegenüber die größte Empfindlichkeit aufweist. Da ist es doch gewiß richtiger, vorerst Heilmittel (Wismut, Quecksilber, Jodkalium) anzuwenden, die ohne Gefahr zu bringen auch imstande sind, anatomische Veränderungen zu beseitigen. Eine gleichzeitige Idiosynkrasie oder Kontraindikation gegen alle diese Präparate dürfte kaum je zu einer sofortigen reinen Salvarsantherapie Anlaß geben. Nachdem dann aber einmal die Organläsionen geheilt oder doch erheblich gebessert sind, kann bei genauester Überwachung des Patienten in manchen Fällen sogar zur reinen Salvarsantherapie der luetischen Allgemeinerkrankung übergehen. Ebenso wie die luetische Nephritis für Quecksilber bedeuten syphilitische Leberaffektionen für Salvarsan nicht immer eine absolute und dauernde Kontraindikation.

Über die Erfolge und die Zuverlässigkeit der Salvarsanbehandlung bei der Spätsyphilis des cardio-vasculären Apparates waren die Ansichten der Autoren lange Zeit geteilt, und sind es in manchen Punkten auch heute noch. Es liegt auf der Hand, daß grob anatomische Veränderungen und Zerstörungen, wie solche sich beispielsweise bei Aneurysmen vorfinden, nicht mehr einer Restitutio ad integrum zugänglich sind. Derartige Resultate kann man nicht erwarten (*William Reid*). Alle enthusiastischen Mitteilungen über beträchtlichen Rückgang aneurysmatischer Gefäßausweitungen — in den letzten Jahren berichten darüber *Minet, Goia, Marcel Pinard* und *Mendelsohn, Schottmüller, Pranter* — sind daher mit äußerster Skepsis aufzunehmen, selbst wenn ihre Richtigkeit durch Röntgenaufnahmen oder orthodiagraphische Belege (*Pranter*) bewiesen zu sein scheint. Zweifellos hat sich aber die Prognose der syphilitischen Aortitis durch die Einführung des Salvarsans zum Besseren gewendet. Wenn der Erfolg in manchen Fällen sehr befriedigend ist, bei anderen Beobachtungen dagegen gänzlich vermißt wird (*Liebner* und *Rado*), wenn die meisten für die Salvarsanbehandlung der Aortitis eintreten, einzelne (z. B. *Wiltshire* wegen der Mitbeteiligung der Coronararterien bestehenden Gefahr von Anfällen von Angina pectoris mit tödlichem Ausgang oder der Möglichkeit der Ruptur (Fälle von *Stockes* u. a.) infolge *Herzheimerscher* Reaktion oder einer gefäßschädigenden Wirkung (*Dietrich* des Salvarsans sich eher ablehnend verhalten, so liegt wohl die

Ursache der verschiedenen Beurteilung einerseits in der Verschiedenheit der Fälle, andererseits im verschiedenartigen Vorgehen.

Die *Schottmüllersche* Einteilung in vier Arten: Aortitis supracoronaria, A. coronaria, A. valvularis (Aorteninsuffizienz), A. aneurysmatica, hat unter diesem Gesichtspunkt eine offensichtliche Berechtigung. Nur wird es eben nicht selten Kombinationen dieser Affektionen geben.

Gennerich bemerkt, daß man gar nicht selten bei an interkurrenten Krankheiten gestorbenen Syphilitikern bereits in den frischen Stadien, ein bis zwei Jahre nach der Infektion, ausgedehnte syphilitische Plaques sowohl im Bulbus, wie am Arcus aortae vorfinde, ohne daß diese irgendwelche Formveränderungen oder in vivo irgendwelche Symptome verursacht hätten. Die Wurzelaortitis könne gerade bei sehr gut behandelten Fällen infolge der sehr intensiven Provokation recht frühzeitig auf die Klappen und Kranzgefäße übertreten und das bekannte Krankheitsbild (große Hinfälligkeit, Blausucht und stenokardische Anfälle) hervorrufen.

Die Aortensyphilis stellt eine Affektion dar, die sich in hervorragender Weise für eine über Monate und Jahre sich erstreckende reine Salvarsanbehandlung eignet. Eine unerläßliche Vorbedingung dafür ist aber eine ganz besonders genaue Überwachung, vor allem Pulskontrolle, Blutdruckbestimmungen usw. (nach *C. Bruhns*).

Eine Schockwirkung muß unter allen Umständen vermieden werden. Aus diesem Grunde ist wenigstens für die erste Zeit das milde wirkende Neosalvarsan den anderen Präparaten vorzuziehen. *Romberg* benutzte Salvarsannatrium, *Lenzmann* Silbersalvarsan in kleinen Dosen. *Weintraud*, einer der ersten, der der Salvarsanbehandlung der Aortensyphilis das Wort redete, verwandte Altsalvarsan. Mit *Gennerich* schlage ich vor, intensiver wirkende Präparate allenfalls später heranzuziehen.

Die Einzeldosis bewegt sich in kleinen Grenzen. Besonders im Beginn der Behandlung ist es empfehlenswert, bei geringen Gaben zu bleiben, etwa $\frac{1}{2}$ erste Dosis, Dosis I und Dosis II. Es scheint mir zweckmäßiger, bei diesen kleineren, aber dafür in rascher Zeitfolge, etwa alle drei bis vier Tage wiederholten Dosen zu verharren, als später sich an höhere Gaben heranzuwagen. *Schottmüller* verabreichte in einem Fall total 16.0 g Neosalvarsan. Angesichts des fortschreitenden Charakters und der exquisit rebellischen und oft rasch zu Rückfällen neigenden Natur der Aortensyphilis soll sich die Behandlung nicht nur auf eine lange Zeitspanne erstrecken, sondern sie darf auch nicht zu geraume Unterbrechungen erfahren. Wenn also pro Kur vielleicht 4 bis 8 g Neosalvarsan oder das Entsprechende eines anderen Präparates gegeben werden (*Romberg*, *Stalder*, *Schottmüller* u. a.), so können vorteilhaft zwischen diese Serien in größeren Abständen von 10 bis 20 Tagen weitere Einspritzungen eingeschoben werden (Dauerbehandlung im Sinne *Almkvist's*).

Das spezielle Vorgehen im einzelnen Falle läßt sich zumeist jedoch nicht vorherbestimmen. Es ist in hohem Maße von der Schwere der Veränderungen, vom Verlaufe und von der Erträglichkeit des Heilmittels abhängig.

Endlich ist noch mit einigen Worten der **Salvarsanbehandlung bei Schwangerschaft** zu gedenken. Welch unermeßlichen Fortschritt die Therapie hier der Einführung des Salvarsans zu verdanken hat, geht wohl am deutlichsten aus der umfangreichen Statistik von *Harald, Boas* und *Gammeltoft* hervor. Der Vergleich zwischen nur mit Quecksilber und nur mit Salvarsan behandelten Graviden zeigt in eklatanter Weise die riesige Überlegenheit des Salvarsans. Auf keinem Gebiete der Syphilistherapie mit Ausnahme der Frühluës hat seit 1910 eine so komplette Umwandlung der Prognose stattgefunden wie bei der Schwangerenbehandlung in bezug auf das Schicksal der Kinder syphilitischer Mütter.

In vielen Fällen wird hier der reinen Salvarsanbehandlung ihrer robrierenden Wirkung halber der Vorzug gegenüber der kombinierten Methode gegeben werden müssen. Bei durch Krankheit und Schwangerschaft geschwächten Frauen kann es ein riskiertes Unternehmen sein, die Patientinnen überdies dem schwächenden Einfluß des Quecksilbers oder des Wismuts und der Möglichkeit deren unangenehmen Nebenwirkungen auszusetzen.

Das Vorgehen richtet sich in erster Linie nach dem Stadium der Krankheit und ihrer Lokalisation, ist aber des weiteren auch abhängig von dem Schwangerschaftsmonat, in welchem das Eingreifen erfolgt. In jedem Falle aber soll sich die Behandlung hinsichtlich des einzelnen Eingriffes milde, in bezug auf die Gesamtwirkung so intensiv wie möglich gestalten.

Literatur:

- Ahmann*, Med. Klin. 1921, Nr. 33.
Almkvist, Vorhandl. v. nordish. derm. for S. 1921, 143 ff., und Acta derm. ven., Bd. I, 1.
Arzt L., Wiener med. Wochenschr. 1922, Nr. 26.
Ballina, Derm. Wochenschr. 1915, Nr. 60.
Baumgärtel Tr., Die staatlichen Bestimmungen über die Ausführung der *Wassermannschen* Reaktion. München 1922, *Lehmann*.
Biele Kurt, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 22.
Blanck, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 21.
Boas, Harald und *Gammeltoft*, Bibliothek f. laeger. 1922, Nr. 5.
Brandweiner, Med. Klin. 1921, Nr. 36.
Brocq Louis, Presse médicale. Ref. Med. pratique 1922, Nr. 8.
Bruhns C., Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39.
— Übersichtsreferat. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, Bd. I, Heft 1.
Cornaz, Rév. méd. 1921, 2.
Delbanco-Zimmer, Med. Klin. 1920, Nr. 20.
Dietrich, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26.
Dreyfus G. L., Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 47 und 48.
Duhot R., Scalpel Nr. 39 und persönliche Zuschrift.
Ehrlich, Abhandlung über Salvarsan, Bd. II, S. 608.
Eicke und *Rose*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45.
Eicke H. und *Wechselmann*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 15. (Über Nierensperre im Verlauf der kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung.)

- Emery*, Le traitement act. d. l. syph. 1921, Ballière-Paris 10.
Fabry, Med. Klin. 1919, Nr. 47.
Fantl, Derm. Wochenschr. 1920, Nr. 6.
Feldmann, Med. rec. 1921, Bd. 100, Nr. 26.
Fernet, Bull. d. l. soc. Franc. d. dermat. 1919, 81.
Finger E., Abortivbehandlung und Reinfektion. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 129.
— Die Syphilistherapie des praktischen Arztes. Wiener med. Wochenschr. 1921, Nr. 1.
Fischl, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 37.
Fournier L. und *Guenot*, Presse méd. 1919, Nr. 55.
Frei W., Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 134.
Galewsky, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10.
Gennerich, Ergebn. d. inn. Medizin u. Kinderheilk. 1921, Bd. XX.
Glick und *Safski*, Orbi. 1921, Jahrg. XXIII, Bd. 6.
Goia, Chijul. med. 1922, Nr. 3 und 4.
Hauck, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 1.
Jadassohn, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24 und 25.
— Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 1.
Jeanselme, Bull. d. l. soc. Franç. d. dermat. et d. syph. 1922, Nr. 4.
Kalversiep Hedw., Inaug.-Diss. Jena 1921 (*Spiethoffsche Klinik*).
Kerl, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2.
Kiefer R., Urol. a. cut. review 1922, Nr. 26.
Kolle W., Med. Klin. 1922, Nr. 8.
Kolle, *Hartoch*, *Rothermundt* und *Schürmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 828.
Krefting, Derm. Zeitschr. 1922, Nr. 1.
Lennhoff, Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1913, Nr. 18.
Lenzmann, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 36.
Lépinay, Bull. d. l. soc. Franç. d. dermat. et d. syph. 1922, Nr. 5.
Leredde, Nouv. études sur la syph. Paris 1921, *A. Maleine & Fils*.
— Journ. des pratic. 1922, 26.
Lesser Fr., Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24 und 35.
— Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 17.
— Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 21.
Leven, Fortschr. d. Med. 1921, Nr. 17, und Derm. Wochenschr. 1921, Nr. 4.
Liebner und *Rado*, Münch. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31.
Loewy W., Inaug.-Diss. Bonn 1920 (*Hoffmannsche Klinik*).
Lutz, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 838.
Marshall und *Shera*, Lancet 1921, Nr. 25.
Meirowsky, Rév. méd. de Hamburgo 1921, Nr. 6.
Milian, Diskussion zu dem Vortrag von *Pinard*. Bull. d. l. soc. Franç. d. dermat. et d. syphiligr. 1921, Nr. 5.
Minet, Siglo med. 1921, Nr. 3532.
Minet und *Legrand*, Revue méd. 1922, 4.
Mulzer, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 22.
Naegeli, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9.
Neisser, Syphilis und Salvarsan, Berlin 1913, *Springer*, sowie über moderne Syphilistherapie, 1911.
Niessen v., Klin.-ther. Wochenschr. 1921, Nr. 11 und 12.
Oppenheim, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37.

- Pelzer*, Presse méd. 1922, 54.
- Pilcz* und *Mattauschek*, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 43, 3. bis 6. Hett.
- Pinard, Marcel* und *Mendelsohn*, Clinique 1922, Jahrg. 17, Nr. 2, S. 39.
- Pinkus Felix*, Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Urban & Schwarzenberg 1920, S. 20.
- Pranter*, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16.
- Queyrat L.*, Bull. et mem. d. l. soc. méd. d. hôp. d. Paris 1921, 10.
- Richtlinien zur Anwendung der Salvarsanpräparate. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 51.
- Riebes*, Arch. f. Derm. u. Syph. 1913, Bd. 118.
- Riecke*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, 727.
- Schottmüller*, Med. Klin. 1919, Nr. 7, und Derm. Wochenschr. 1919, Nr. 23.
- Sicard*, Bull. et mém. d. l. soc. méd. d. hôp. d. Paris 1921, 12.
- Siemens W.*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44.
- Sinn O.*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 43.
- Sitta*, Derm. Wochenschr. 1920, Nr. 43.
- Smith Homer*, Journ. of pharm. a exp.-ther. 1921, Nr. 5.
- Stern C.*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28.
- Steyskal*, Derm. Wochenschr. 1919, Nr. 41.
- Stockes*, Med. clin. North America 1921, Nr. 2.
- Stümpke*, Über Syphilisbehandlung. Med. Klin. 1921, 12.
- Virant*, Lijecnicki vjesnik. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Bd. 6, S. 475.
- Wechselmann*, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin, *Oscar Coblentz*, Bd. II, S. 1 u. 2.
- Wechselmann-Arnheim*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 19.
- Weigelt*, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 43.
- Wiltshire*, West London med. journ. 1922, Nr. 2.
- Wolf* und *Mulzer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1706.
-

Die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung.

Von A. Stühmer, Freiburg i. Br.

Wer heute über kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung zusammenfassend berichten will, sieht sich zwei großen Schwierigkeiten gegenüber. Einmal nämlich ist die kombinierte Therapie, abgesehen vielleicht von der Wismutbegeisterung der letzten Monate, seit langem die herrschende Methode der Praxis geworden, mit einer so großen Mannigfaltigkeit des Vorgehens im einzelnen, daß die Literatur ganz unübersehbar ist. Man müßte eben schlechthin über die Salvarsanbehandlung berichten, da nur noch ganz wenige Behandlungsstellen alleinige Salvarsantherapie treiben. Und zum anderen stößt das Bestreben, sich bei einem zusammenfassenden Bericht über die Erfolge der kombinierten Behandlung auf statistisches Material größeren Umfanges zu stützen, auf unerwartete Schwierigkeiten. Es stellt sich nämlich bei der Durchsicht der Literatur heraus, daß zahlenmäßige Zusammenstellungen größerer Reihen mit ausreichend langer Beobachtungszeit überhaupt kaum vorhanden sind. Auch große Arbeiten, wie z. B. die von *Pontopiddan*, welcher über fast 1400 Fälle statistisch zu berichten versucht, lösen bei näherer Betrachtung ihr Material in so viele kleine und zum größten Teil unvollständige Gruppen auf, daß trotz der großen Ausgangszahlen für die Berechnung von Prozentsätzen schließlich doch wieder viel zu kleine Reihen herangezogen werden müssen. Zum großen Teile sind sicher an diesem empfindlichen Mangel die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse schuld. Die wissenschaftliche Bearbeitung des gesamten Luesmaterials war vor dem Kriege an den meisten Stellen so eingeleitet, daß man nach dem Ablauf von 10 bis 15 Jahren schon ausreichendes statistisches Material auch für die Fragen der Behandlung hätte erwarten können. Die Beratungsstellen der Landesversicherungsanstalten waren auf dem besten Wege, nach dem Kriege hier sehr wertvolle Dienste zu leisten, als ihre segensreiche Tätigkeit durch die traurigen Geldverhältnisse in Deutschland im entscheidenden Augenblick zum Stillstand gebracht wurde. Heute stehen wir vor der Tatsache, daß sowohl jede Regelmäßigkeit der Syphilisbehandlung wie auch jede zweckmäßige Organisation zur Erfassung der zahllosen säumigen Kranken über den Haufen geworfen worden ist. Es kommt dazu noch eine Hochflut.

von immer neuen Variationen der Syphilisreaktionen, welche, an die Stelle der alten bewährten Wassermannreaktion tretend, im einzelnen vielleicht Fortschritte bedeuten, in der Gesamtheit aber zu einer Unklarheit und Unsicherheit geführt haben, die im Interesse der Handhabung der Blutreaktion auf Syphilis durch den Arzt der Praxis außerordentlich zu bedauern ist. So kommt es, daß wir froh sein müssen, über die allgemeine Morbidität der Syphilis eine so vorzügliche Statistik zu besitzen, wie es die letzte von *Haustein* ist. Über spezielle Fragen der Behandlung aber kann sie uns naturgemäß keine Auskunft geben. Bei der Beurteilung des Behandlungserfolges der einen oder anderen Methode wird man deshalb immer wieder auf die Eindrücke der einzelnen Beobachter angewiesen bleiben, welche sich auf zahllose Teilerfahrungen stützen.

Wollte man nun zunächst einmal rein theoretisch, auf alle praktische Erfahrung verzichtend, diejenige Behandlungsmethode feststellen, welche unserem Wissensstande am besten entspräche, so würde man bei solchem Bestreben auf neue Schwierigkeiten stoßen. Wenn auch *Gennerich* in einem seiner Aufsätze, mehr rückwärts konstruierend, diesen Weg gegangen ist und nun glaubt, eine theoretisch voll begründete kombinierte Methode anzuwenden, so muß ich doch gestehen, daß mir der Boden immer unsicherer zu werden scheint, je weiter man, ohne sich durch seine praktisch-empirischen Kenntnisse beeinflussen zu lassen, theoretisch in alle diese Probleme einzudringen versucht. Der oberste ärztliche Grundsatz, keinen Schaden zu stiften, drängt sich einem immer wieder ins Gedächtnis, wenn man sich müht, nicht schematisch Syphilisbehandlung zu treiben, sondern wie *Merck* es mit Recht fordert, Menschen von der Erkrankung zu befreien. Solange wir eben noch kein Heilmittel haben, das wir, wie im Tierversuch pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten berechnet, einführen können, um die restlose Sterilisierung herbeizuführen, solange wird es eben doch höchstes Ziel ärztlicher Kunst bleiben, durch vorsichtige und schonende Eingriffe in das Krankheitsgeschehen den Krankheitsprozeß unter Benutzung und Förderung des natürlichen Heilstrebens im Körper zum Guten zu lenken. Will man diesem Grundsatz treu bleiben, so würde man für eine exakt begründete kombinierte Behandlung der Syphilis die restlose Beantwortung folgender Fragen fordern müssen:

1. Wie verläuft der syphilitische Krankheitsprozeß in allen seinen biologischen Einzelheiten?
2. Wie wirken unsere Heilmittel im einzelnen auf den Erreger und auf den Ablauf der Erkrankung?
3. Wie beeinflussen sie sich gegenseitig in ihrer Wirkung bei gemeinsamer Anwendung?

Was zunächst den biologischen Ablauf der Syphilis angeht, so kann hier nur kurz darauf hingewiesen werden, daß wir von einer klaren Erkenntnis der Zusammenhänge noch recht weit entfernt sind. Weder wissen wir, was der P. A. im Verlauf der Erkrankung bedeutet, noch sind

wir über die Vorgänge, die sich während der sogenannten zweiten Inkubation abspielen, unterrichtet.

Mein Analogieschluß von der Trypanosomiasis des Kaninchens, daß sich in dieser Phase der Entwicklung entscheidende Vorgänge immunisatorischer Art abspielen, läßt mir einen Einblick gerade in diese Dinge außerordentlich wichtig erscheinen. Wenn wir annehmen, daß tatsächlich alle Erscheinungen des Primärkomplexes, nämlich P. A., Drüsenschwellung und Blutinfektion, den infizierenden Ausgangsstamm des Erregers gemeinsam haben, daß dann unter dem Anreiz jener in der Blutbahn zugrunde gehenden primären Erregertypen, eine Antikörperentwicklung einsetzt, welche diesen Ausgangsstamm schließlich unterdrückt und nur durch Auskeimen von Restparasiten zur Bildung eines serumfesten Rezidivstammes führt, dann gewinnt naturgemäß auch unser therapeutisches Handeln in dieser entscheidenden Zeit ein erhöhtes Interesse. Wenn von solchem Wechselspiel von Rezidivstämmen und Antikörpertypen, wie es jetzt auch nach den Untersuchungen von *Ebersson* und mannigfachen klinischen Beobachtungen wahrscheinlich scheint, der Verlauf des einzelnen Syphilisfalles vom Eintritt in die sekundäre Krankheitsperiode an beherrscht wird, so muß das in der Tat zu größter Vorsicht bei irgendwelchen Eingriffen in den Krankheitsprozeß mahnen. Es sind eben normale Heilungsbestrebungen, die sich da vor unseren Augen abspielen. Immer wieder gelingt es dem Körper, der ausgeschwärmten Parasiten Herr zu werden, welche sich wiederum durch Mutationen einzelner besonders widerstandsfähiger Individuen Gelegenheit verschaffen, weiterzuleben. Dabei ist die Abnahme der Erregerzahl mit dem Alter der Erkrankung ein sicheres Zeichen für das erfolgreiche Heilbestreben des Körpers. Langsam gewinnt er die Oberhand, und es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch ohne jede Behandlung gar nicht so selten Luesfälle allein durch diese normalen Abwehrvorgänge zum Erlöschen kommen. An Analogien fehlt es nicht, wissen wir doch, daß die Recurrens-erkrankung dann zu spontanem Erlöschen kommt, wenn mit dem vierten oder fünften Rezidivstamm die Variationsmöglichkeit des Erregers erschöpft ist. Über die Variationsfähigkeit der *Spirochaeta pallida*, wenn sie überhaupt, was natürlich noch zu beweisen wäre, vorhanden ist, wissen wir nichts. Die Zahl der klinischen Rezidive ist im allgemeinen nicht sehr groß, kann aber doch in einzelnen Fällen sehr hoch steigen. Man müßte ja für jedes Rezidiv einen neuen Rezidivstamm voraussetzen, wenn man nicht das Wiederauftreten bereits erloschener früherer Erregertypen annehmen will, wie es *Ritz* für die Trypanosomiasis des Kaninchens und der Maus nachgewiesen hat. Zwei Tatsachen würden bei einer solchen Auffassung des biologischen Geschehens bei der Syphilis die Sache außerordentlich komplizieren. Nämlich zunächst die allmähliche Umstimmung der Körpergewebe im Sinne der Allergie, die aber vielleicht ebenfalls mit jener Antikörperbildung zusammenhängt und als zellulärer Anteil des gesamten Immunisierungsvorganges zu denken ist. Dann aber vor allem die Tatsache, daß offenbar ein ganzes Gebiet des Körpers, nämlich das Nervensystem, dem Krankheitserreger bei seinem Eindringen Lebensbedingungen und Entwicklungsmöglichkeiten darbietet, welche von denen im übrigen Körper und vor allem im Lymphgefäßsystem vollständig verschieden sind. Es scheinen auch immunisatorisch und in bezug auf die Umstimmung im Nervensystem ganz besondere Verhältnisse obzuwalten. Es ist dies das große noch immer ungelöste Problem der Tabes und Paralyse, welches, wenn es auch eigentlich in das Gebiet des Neurologen gehört, alles Denken und Handeln des Syphilidologen beherrschen muß. Daß die Spirochäten, welche das spätere Unheil

anrichtet, schon sehr frühzeitig, sicher wohl meist schon bei der ersten sekundären Aussaat, in das Nervensystem gelangt, ist durch zahllose Beobachtungen über Liquorveränderungen in der Frühperiode festgestellt. Es wäre auch durchaus die Möglichkeit, daß schon als Teilerscheinung des Primärkomplexes die Invasion des Zentralnervensystems erfolgt. Wenn dann nach Einsetzen der Antikörperproduktion jenes Wechselspiel beginnt, welches zwischen der Körperinfektion und jenen im Nervensystem vegetierenden Erregern zu bestehen scheint, dann wird es sich fragen, wie weit die Aufeinanderfolge von Rezidivstämmen, die im Körper vor sich geht, sich auch im Nervensystem abspielt, wieweit Schutzstoffe, die im Körper gebildet werden, im Nervensystem den dort ruhenden Erregern gegenüber überhaupt zur Wirkung kommen können. Das lange Intervall, das den Ausbruch der Tabes- und Paralysesymptome von der Infektion trennt, gibt gerade bei immubiologischer Betrachtung des Syphilisablaufes und angesichts der unzweifelhaften Verschiedenheiten leichter und schwerer Syphilisfälle in dieser Beziehung das größte Rätsel auf. Mag nun die Forschung später doch noch eine Dauerform der Spirochäte aufdecken oder mag sie nachweisen, daß der Erreger auf mangelhaftem Nährboden in „atreptischer Lethargie“ verharnt und erst später, wenn die Immunitätsverhältnisse des Körpers oder Änderungen des Nährbodens es gestatten, auskeimt. Jedenfalls sind das alles Dinge, welche mit den normalen Immunitätsvorgängen direkte Zusammenhänge haben. Und aus der Tatsache, daß höchstens etwa 10% der Syphilitiker das Schicksal der Tabes und Paralyse erleiden, muß man ableiten, daß in der weitaus größten Mehrzahl aller Fälle der Körper durch seine Abwehrmaßnahmen jenes Unheil verhütet. Jeder Eingriff in das normale Geschehen, der vorderhand ja ohne genaue Kenntnis jenes ganzen Mechanismus und, wie wir sehen werden, auch ohne restlose Kenntnis der zur Verfügung stehenden Werkzeuge vor sich gehen kann, muß also mit größter Vorsicht und Kritik vorgenommen werden. Jener Grundsatz des „Nilnocere“ drängt sich einem immer wieder auf und weist immer wieder darauf hin, welche hohe Kunst des Arztes es voraussetzt, wenn er durch fördernde Eingriffe den Krankheitsprozeß dem erstrebten günstigen Ausgang zuführen will.

Ähnliche Gedankengänge und Erwägungen über die Art der Wirkungsweise unserer Heilmittel und auch mancherlei Zweifel an der Zweckmäßigkeit mancher unserer therapeutischen Maßnahmen sind schon geäußert worden. Man mag absehen von den extremen Ansichten von *Gaucher*, *Gougerot* und anderen Salvarsangegnern, die auf den unheilvollen Einfluß der Salvarsantherapie auf den Syphilisablauf in persönlich polemischer Weise hinweisen. Für sie war das „perfide deutsche Gift“ ein „Blender“, der durch Retardieren den Krankheitsfall unheilvoll veränderte. Volle Beachtung aber verdienen die außerordentlich geistvollen Ausführungen von *Finger* über die Probleme der Syphilistherapie. Hier wird die Frage aufgeworfen, ob es richtig ist, im Hinblick auf die erstrebte Verhinderung späterer Nerven- und Gefäßerkrankungen die Rezidive der zweiten Krankheitsperiode so weitgehend zu unterdrücken, wie das durch Hg und auch durch Salvarsan geschieht. Man wird sich bei dieser Gelegenheit auch des alten, jetzt als überwunden geltenden Standpunktes erfahrener Syphilidologen wie *Fournier* usw. erinnern müssen. Die von jenen ausgesprochene Forderung, mit dem Einsetzen der Hg-Therapie zu warten, bis sich das sekundäre Exanthem voll entwickelt hat, entsprang neben großer

praktischer Erfahrung der Erwägung, daß erst der mächtige Anreiz der Abwehr durch die Aussaat abgewartet werden mußte, ehe man mit dem damals allein bekannten Hg in das Krankheitsgeschehen eingreifen dürfe. Man hatte eben durch jahrelange Beobachtung sichergestellt, daß auch eine energische Hg-Behandlung in der Frühperiode das Auftreten der Allgemeinerscheinungen nicht verhindern konnte.

Finger teilt die Syphilisfälle je nach der Intensität der Wirkung des befallenen Organismus in drei Gruppen ein, nämlich:

1. Spontanheilende oder Syphilis d'emblée.
2. Durch energische Nachhilfe heilbare.
3. Zur Abwehr unfähige, denen auch durch energische Behandlung nicht zu helfen ist.

Diese Einteilung bezieht sich zwar nur auf die Behandlung mit Hg. Durch das Salvarsan ist hier wohl eine grundlegende Änderung der Meinungen eingetreten, aber so ganz sind die Bedenken doch auch durch das Salvarsan nicht beschwichtigt worden. *Matzenauer* z. B. erörtert in sehr lesenswerten Ausführungen eingehend die Frage, ob nicht durch Vernichtung der Spirochäten die Immunkörperbildung gestört und dadurch der Ablauf der Erkrankung atypisch gestaltet werden könnte. Besonders bei Präventivbehandlung hält er das für möglich, ebenso bei nicht geglückter Abortivkur. Den günstigen Verlauf von Fällen, die nach Ausbruch der Allgemeinerscheinungen behandelt wurden, führte er darauf zurück, daß nach reichlicher Immunkörperbildung nun noch die spirochätentötende Therapie unterstützend eingreift. Ähnliches finden wir bei *Hecht*, *Montesanto*, *Müller* u. v. a. Die ganze Frage der Neurorezidive (*Bettmann*, *Spiethoff*, *Benario*, *Ehrlich*) des Frühtertiarismus (*Thalmann*, *Bettmann*, *Desneux* und *Dujardin*, *Wehner* u. a.) gehört hierher. Ferner auch die von psychiatrisch-neurologischer Seite zu erörternde Frage der Tabes und Paralyse nach klinisch leichter oder schwerer Sekundärsyphilis. Selbst der von *Ehrlich* so oft betonte Ictus immunisatorius führt eigentlich bei konsequenter Durchführung zu ähnlichen Erwägungen. Allen diesen Erörterungen aber drückt den gemeinsamen Stempel auf die eigenartige Unsicherheit, in der man sich bei der Beurteilung des biologischen Geschehens beim einzelnen Syphilisfall befindet.

Die bei fast allen Infektionskrankheiten meist so klar zu beantwortende Frage nach der spontanen Heilbarkeit wurde, nachdem sie schon früher vielfach (z. B. von *Engel-Reimers*, *Neisser* usw.) erörtert wurde, von *Lesser* erneut zur Erwägung gestellt. Noch nicht einmal sie ist mit der wünschenswerten Klarheit heute zu beantworten. Wie unendlich viel schwerer muß es also sein, über die Zweckmäßigkeit von therapeutischen Eingriffen in das Krankheitsgeschehen eine Einigung zu erzielen bei einer Erkrankung, deren Endausgang auch nach jahrelanger Symptomlosigkeit für den Zweifler noch immer ungewiß bleibt?

Wie steht es nun mit der Kenntnis der Werkzeuge, mit denen wir den Krankheitsprozeß beeinflussen wollen? *Meyer* und *Gottlieb* schreiben im wesentlichen dem Hg und dem Arsen die gleichen Wirkungen zu. Eine solche Gleichstellung ist zwischen dem Salvarsan und dem Hg wohl kaum möglich, denn das Salvarsan ist eben trotz seines hohen As-Gehaltes nicht eigentlich ein As-Präparat, wenn auch natürlich neben seiner spezifischen Wirkung diejenige einer Arsenkomponente einhergeht. Der grundlegende

Unterschied zwischen Salvarsan und Hg trotz mancher Übereinstimmung der klinischen Wirkung ist doch schon aus den grundlegenden Versuchen von *Ehrlich* zu ersehen. *Mc Intosh* und *Fildes*, welche bei vergleichenden Untersuchungen an Kaninchenschankern die viel stärkere Wirkung des Salvarsans feststellten, bestätigten dadurch nur längst Bekanntes.

Dem Salvarsan schreibt *Tomaszewski* eine dreifache Wirkungsweise zu. Es sollte baktericid, wehrstoffsteigernd und entwicklungshemmend wirken. Seine mächtigste Funktion, die direkt parasitocide Wirkung, ist durch Untersuchungen von *Gonder* und *Castelli* wohl einwandfrei festgestellt. Wenn nämlich ein Mittel Parasiten in vitro in bestimmter Konzentration wohl beweglich bleiben läßt, sie aber so verändert, daß sie nachher nicht mehr infizieren können, so ist damit bewiesen, daß das Chemikale im Parasitenkörper an die die Vermehrung bewirkenden Stellen gebunden sein muß. Zudem ist der Heilungsvorgang bei der Trypanosomiasis der Mäuse, wo massenhaft Erreger in wenigen Stunden aus dem Blute verschwinden, den Befunden an Kaninchenschankern und bei menschlicher Syphilis so gleich, daß man auch da an einer direkten Wirkung nicht mehr zweifeln kann. Man wird mit *Truffi* und *Sablia* die Notwendigkeit der Mitwirkung bestimmter Organe (Leber) kaum anzunehmen brauchen. *Wienert* will die ungleichmäßige Wirkung desselben Salvarsanpräparates in den verschiedenen Fällen auf vorhergehende Beeinflussung der Spirochäten durch Immunitätsvorgänge zurückführen. Auch *Müller* und *Gross* vermuten ähnliche immunisatorische Einflüsse. Sie fanden bei zehn seropositiven P. A.-Fällen 15 Stunden nach Neosalvarsan Dos. III keine Spirochäten mehr, bei elf seronegativen P. A.-Fällen dagegen nach 16 bis 23 Stunden noch Spirochäten, wenn auch spärlich und wenig beweglich. Es müßten aber wohl größere Reihen abgewartet werden, ehe man Grundsätzliches über die Beeinflussbarkeit immunisatorisch intakter oder veränderter Spirochäten ableiten wollte. Direkte Einwirkungen des Salvarsans auf die Spirochäten unter dem Mikroskop zu probieren, wie das *Steyskal* versuchte, kann uns zunächst kaum weiterbringen. Allerdings wollen *Balfour* und *Ranken* bei *Spirochaeta pallida*, ebenso die bei einer südamerikanischen Geflügelspirochäte unter Salvarsanwirkung die Ausstoßung von Granula gesehen haben, was sie als Schutzmaßnahme infolge der bedrohlichen Einwirkung des Salvarsans auffassen.

Aus dem histologischen Bilde der syphilitischen Produkte nach Salvarsaneinwirkung kann man nach den Untersuchungen von *Krczystalłowicz*, *Rohrbach* und vor allem von *Lewandowsky* nur wenig Aufschluß erwarten. Der letztere stellte eine weitgehende Übereinstimmung der histologischen Vorgänge bei Salvarsan und Hg fest, weist aber darauf hin, daß grundsätzlich sich nichts von spontanheilenden Produkten unterscheidet, daß also aus dem histologischen Bilde für die Art der Wirkung nichts Bestimmtes abgeleitet werden kann. Die gute epithelisierende Wirkung des Salvarsans z. B. bei P. A.-Heilung hält er für As-Wirkung. Über Veränderungen des Blutbildes liegen Untersuchungen von *Dorn*, *Jakimoff*, *Neuber* u. a. vor. Nach vorübergehender Verminderung scheint eine gewisse Hyperleukocytose zu bestehen. Auch *Fränkel* und *Grouven* und *Hirschfeld* und *Katz* haben Ähnliches gesehen. Der opsonische Index wird nach *Neuber* bei großen Dosen nicht gesteigert. Mittlere und kleine Dosen dagegen scheinen durch Steigerung der opsonischen Kraft den Körper in seiner Abwehrfähigkeit zu unterstützen.

Änderungen der Dispersion der Blut- und Organ-kolloide durch Salvarsaninjektionen will *Kritschewski* bei der Beurteilung der Wirkungsweise berücksichtigt wissen. *Sieskind* leitet aus der günstigen Beeinflussung der Luesanämie einen Teil der Wirkung her. Auch *Kling-*

müller betont die allgemein roborierende Wirkung im Gegensatz zum Hg. Daß darüber hinaus aber doch noch irgend eine aktive Mitwirkung des Organismus bei der vollen Wirksamkeit eine Rolle spielen muß, geht aus Erfahrungen hervor, welche sowohl *Felke* wie auch *Silberstein* mitteilen und wie sie wohl jeder in den letzten Kriegsjahren machen konnte, daß nämlich Patientenmaterial, welches unter der Einwirkung der Hungerblockade stand, viel schlechter reagierte als gut ernährte Kranke.

Zahlreiche Untersuchungen liegen vor über den Einfluß des Salvarsans auf die Schutzstoffbildung des Organismus. *Reiter* fand keinen Einfluß auf die Bildung der Normalantikörper. Agglutinine und Phagocytose wurden nur spärlich beeinflusst, so daß er eine solche Wirkungskomponente ablehnt. Auch *Schilling*, *von Krogh*, *Schrauth* und *Schoeller* konnten eine Reizwirkung nicht feststellen. Sie führen das darauf zurück, daß das stark spirochätentötende Mittel alle ihm erreichbaren Erreger vernichtet, gleichzeitig aber so stark zerstört, daß ihre antigenen Eigenschaften verlorengehen. Im Gegensatz dazu fanden manche Autoren Steigerung der Schutzstoffbildung. *Boehnke* (Antitoxine, Bakteriocide und bakteriotrope Antikörper bei Diphtherie), *Luksch* (Abwehrstoffe bei Strepto- und Staphylokokkeninfektionen), *Friedberger* und *Masuda* (Agglutinine). *Weissbach* dagegen lehnt Einwirkung auf Komplement und Amboceptor ab, sah aber Beschleunigung der Hämolyse in Gegenwart von Salvarsan. Er führt sie auf eine schnellere Sensibilisierung der Blutkörperchen zurück. Er glaubt daraus eine Wirkung nicht nur auf die Parasitenzellen, sondern auch auf die Körperzellen und somit auch eine indirekte Wirkung des Salvarsans bei der Vernichtung der Erreger annehmen zu können. Auch *Zieler* glaubt neben der schnellen Abtötung an eine Beförderung der Schutzstoffbildung, sei es als Reaktion auf die infolge der Abtötung der Spirochäten freiwerdenden Endotoxine, sei es in komplizierterer Weise durch indirekte Beeinflussung der Gewebszellen oder Beeinflussung der Umstimmung. Er verweist auf die von *Scholtz* nachgewiesene Schutzstoffwirkung im Serum und auf die von *Taege*, *Duhot* u. a. wahrscheinlich gemachte ähnliche Wirkung der Milch nach Salvarsaninjektion. Zur Vervollständigung mag noch erwähnt sein, daß von *Henke*, *Avellis*, *Grownen* eine auffallend schnelle Schmerzstillung, z. B. bei laryngologischen Affektionen, beobachtet wurde. Sie dachten an eine Abstumpfung des Spirochätengiftes durch Salvarsan, eine Annahme, der auch *Ehrlich* zuneigte und die auch von *Scholtz* und *Kelch* geteilt wird. Man könnte diese Wirkung als „spezifisch symptomatisch“ bezeichnen, ähnlich wie ich das früher für das Optochin bei der Pneumonie ausgeführt habe.

Fassen wir zusammen, so läßt sich nach dem Stande unserer Kenntnis folgern, daß das Salvarsan wirkt:

1. Vorwiegend direkt spirochätocid;
2. im gewissen Grade (als As-Präparat) allgemein roborierend;
3. (in kleinen Dosen) die opsonische Kraft steigernd;
4. die Dispersion der Blut- und Gewebskolloide verändernd;
5. im gewissen Sinne die Abwehrfunktionen steigernd;
6. die spezifische Schutzstoffbildung durch Spirochätenzerfallstoxine steigernd (*Ictus immunisatorius*);
7. spezifisch symptomatisch, nämlich im Sinne chemischer Bindung toxischer und schmerzzerregender Stoffe beim Spirochätenzerfall.

Wenden wir uns jetzt dem Quecksilber zu, so ist zunächst ein Unterschied gegenüber dem Salvarsan insofern vorhanden, als wir es bei dem Hg mit einer Vielheit verschiedenster chemischer Präparate zu tun haben, die weiter noch dadurch gesteigert wird, daß die Einführung in den Körper auf sehr verschiedenen Wegen vor sich geht. Es ist aber nicht zweckmäßig, an dieser Stelle auf die Frage einzugehen, ob tatsächlich beim Hg ebenso wie bei den organischen As-Präparaten die chemische Konstitution eine für die Wirkung ausschlaggebende Rolle spielt. Es liegen über diese Frage außerordentlich zahlreiche Untersuchungen vor. Ich konnte selbst auf dem letzten Dermatologenkongreß über Hg-Präparate berichten, deren starke Wirkung auf den Kaninchenschanker wohl unzweifelhaft von ihrem chemischen Aufbau abhängig war. Für die ganze Frage der Hg-Wirkung aber im allgemeinen ist alles das von sekundärer Bedeutung. Man wird praktisch wohl von der Hg-Wirkung überhaupt sprechen können, und wird der chemischen Konstitution zunächst nur so viel Bedeutung einräumen, daß sie es ermöglicht, mit mehr oder weniger metallischem Hg und unter mehr oder weniger Nebenerscheinungen, Schmerzen usw. eben jene typische Hg-Wirkung im Organismus hervorzubringen.

Die direkte parasitocide Wirkung setzte z. B. *Neisser* voraus, obwohl er andererseits eine indirekte stimulierende Wirkung ebenfalls gelten ließ. Er stellte durch in vitro Versuche fest, daß z. B. zur Abtötung der *Spirochaeta pallida* eine Konzentration von Sublimat gehört, wie sie im Körper unmöglich vorhanden sein kann und trotzdem ist das Sublimat unzweifelhaft wirksam. *Lewandowsky* hält die Annahme einer indirekten Wirkung des Hg für absurd. Er verweist auf die Tatsache, daß gar nicht selten Menschen bei ausgezeichneter Hg-Heilwirkung schwere Intoxikationserscheinungen zeigen. Das wäre nicht möglich, wenn der Körper lediglich seine Abwehrfunktionen unter Hg-Wirkung steigerte, wie das allerdings die Wirksamkeit ganz kleiner Dosen (*Merk*) nahelegt. Das Zuviel würde darnach den entgegengesetzten Erfolg haben müssen (*Sellei, Neuber*). *Lewandowsky* spricht dem Hg eine parasitocide Kraft zu, die nur langsamer wirke als die des Salvarsans. *Cronquist, Uhlenhuth* und *Mulzer, Thalmann, Tomaszewski* sind ähnlicher Ansicht. Sie stützen sich dabei durchweg auf die Feststellung des mehr oder weniger schnellen Verschwindens der Spirochäten aus den syphilitischen Efflorescenzen. Mit Recht aber hebt *Zieler* hervor, daß diesem Verschwinden überhaupt keine so große Bedeutung beizumessen sei, denn es würde auch beobachtet nach Hg-Dosen, die keinesfalls die Vernichtung auch nur eines großen Teiles der Erreger herbeiführen könnten. Ich selbst habe auf diese eigenartige Wirkung des Hg in kleinsten Mengen gelegentlich der oben erwähnten Untersuchungen ebenfalls aufmerksam gemacht und verweise hier auf die Beobachtung bei den intravenösen Tachysaninjektionen, wo die Erreger trotz auffallend rascher Zurückbildung der klinischen Erscheinung noch außerordentlich zahlreich, zum Teil noch in der Narbe nachweisbar blieben. *Finger* teilt Ähnliches mit und führt gegen die spirilloicide Wirkung des Hg an:

1. die große Verdünnung, in der das Hg bereits wirksam ist;
2. die Schnelligkeit des Verschwindens der Efflorescenzen ohne Zusammenhang mit dem Spirochätengehalt;
3. die von *Levy-Bing, Iranitescu* und *Galescu*, ferner von *Capelli* und *Gavescani* beim Syphilitiker sowie von *Kolle* und *Ritz* bei experimenteller Kaninchen-

syphilis festgestellte Tatsache, daß die Spirochäten meist nicht schlagartig verschwinden, sondern nur parallel der Rückbildung und Einschmelzung des Infiltrates.

4. die Tatsache, daß auch nach klinischer Heilung noch Spirochäten im Gewebe liegen bleiben können.

Finger hält das Hg nur für ein Stimulans, von welchem der Natur seiner Wirkung entsprechend, bei den verschiedenen Individuen ganz verschiedene Dosen notwendig sind. Er führt da die Erfahrungen der meist gegen Hg resistenten Lues maligna an, von welcher er behauptet, daß sie bei richtiger Führung der Behandlung stets auch durch Hg schließlich zu beeinflussen sei, wenn man nur vorher durch Hebung des Allgemeinzustandes (As) den Körper abwehrfähig mache. Daneben vermutet *Finger* noch das Entstehen von Hg-haltigen Toxalbuminen, in den zur Resorption gelangenden spezifischen Infiltraten, welche das Hg mächtig an sich reißen. Diese Toxalbumine, die also mit dem Infiltrat und durch das Infiltrat entstehen, wirken nach *Finger* parasitocid. Diese letztere Komponente der Hg-Wirkung würde also bei Fällen ohne klinische Erscheinungen fehlen. Hier kommt lediglich die stimulierende in Frage, woraus sich nach seiner Meinung schon die mangelhafte Hg-Wirkung bei der Lues latens erklärt. Daß gewisse reizsteigernde Wirkungen vorhanden sind, hat bei Hefezellen *Scholtz*, bei Typhusversuchen *Neuber*, bei Hämolyseversuchen *Dohi*, bei bakteriolytischen Versuchen *Kreibich*, bei Mäuserecurrens *Schilling*, von *Krogh*, *Schrauth* und *Schoeller*, bei Hühnerspirillose *Kersten*, *Hahn* und *Kostenbader* festgestellt. *Sellei* nimmt an, daß das Hg dabei als Katalysator wirkt, da auch Steigerung der Dosis nicht wie beim Salvarsan eine Steigerung der Wirkung zur Folge hat (ähnlich auch *Schade*). So liegen tatsächlich für die von der größten Zahl der Autoren vertretene Ansicht einer indirekten abwehrsteigernden Funktion des Hg zahlreiche experimentelle Unterlagen vor. Ob eine Art „negativer Phase“ dabei beobachtet wird und ob dieselbe für das praktische Handeln von Bedeutung ist (*Herzheimersche* Reaktion?), das halte ich durch die Untersuchungen von *Kreibich*, *Sellei* und *Neuber* noch nicht für ausreichend geklärt.

Aus der spärlichen Literatur über das mikroskopische Bild der Hg-Heilung läßt sich nach *Lewandowsky* nichts für die Art der Wirkung folgern. Über die Leukocytenveränderungen liegen z. B. von *Hauck* große Untersuchungen vor, der bei Schmierkur zunächst Fall, dann Anstieg der Leukocytenzahlen, bei Injektionen jedoch sofortigen Anstieg fand. Wichtig wäre die Frage, ob das Hg, wie das unter anderen von *Kolle* angenommen wird, zum Teil durch Nährbodenverschlechterung wirkt. Sicher ist es ein Protoplasmagift, das nach der Einverleibung den Körper gleichmäßig durchgiftet. Die bei energischer Anwendung auch ohne lokalisierte Schädigung (Stomatitis, Enteritis) auftretende Hg-Kachexie ist ein Beweis dafür. Man muß sich nur darüber klar sein, daß eine solche Annahme voraussetzt, daß das Hg tatsächlich in dieser Konzentration, wie es dann in dem durchgifteten Körper vorkommen kann, doch wieder für die Spirochäten ein Gift darstellen muß. Das ist bisher noch nicht bewiesen und würde letzten Endes wiederum auf eine Art parasitotrope Wirkung hinauslaufen. Es kommt hinzu, daß nach Stoffwechseluntersuchungen von *Jaquet* und *Debat* das Hg in der Mehrzahl der Fälle auch bei intensiverer Einwirkung den Körperhaushalt nicht ungünstig beeinflußt. Urinausscheidung und Gesamtstoffwechsel fanden sie nach anfänglicher geringer Beeinträchtigung später erhöht. Das stimmt zusammen mit dem Erfahrungssatz, daß es bei der Hg-Therapie weniger auf einzelne große Schläge ankommt, daß vielmehr die längere Zeit anhaltende gleichmäßige Einwirkung am besten zum Ziele führt.

Das Hg wirkt also:

1. vorwiegend durch Stimulation der Antikörperbildung;

2. allgemein durchgiftend, den Nährboden verschlechternd;

3. vielleicht auch spirochätocid, und zwar:

a) direkt,

b) indirekt durch Bildung von Toxalbuminen beim Zerfall der spezifischen Infiltrate.

Wir sehen also, daß bei beiden Mitteln sich parasitocide und abwehrsteigernde Wirkungen vorfinden. Nur tritt beim Salvarsan die erste Eigenschaft weitaus in den Vordergrund, beim Hg die zweite. Praktisch wird man also, um die Dinge nicht allzu sehr zu verwirren, das Salvarsan als das spezifisch spirochätenabtötende Mittel, das Hg dagegen als das indirekt durch Steigerung der allgemeinen Abwehrfunktionen des Körpers und Entwicklungshemmung der Spirochäten (*Kolle*) wirkende ansehen. Also zwei Mittel von grundsätzlicher Verschiedenheit, die sich aber bei richtiger Anwendung vorzüglich ergänzen können.

An Bestrebungen, mit dem altbekannten Hg das Arsen zu kombinieren, hat es nie gefehlt. Schon *Neisser* verwendete Acid. arsenic. zur Unterstützung der Hg-Therapie und sah auch bei seinen experimentellen Studien gewisse Erfolge. Es lag deshalb nahe, auch chemische Kombinationen beider Mittel zu machen. Das Enesol (*Hudovernig, Frey*) und auch das atoxylsaure Hg von *Uhlenhuth* gingen aus solchen Erwägungen hervor. Auch ein Präparat Corrosal (*Roth*) und das französische Hectargyre (Kombination von Hectin mit Oxycyanat) erwähnt *Neisser*. Er selbst versuchte bereits 1907 Arsacetin und Arsenophenylglycin mit Hg gemeinsam anzuwenden, allerdings mit zweifelhaftem Erfolg. So ist es nicht wunderbar, daß gerade *Neisser* es war, der schon sehr bald *Ehrlich* den Vorschlag kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung machte, welche übrigens *Ehrlich* schon 1911 als sehr zweckmäßigen „Doppelangriff“ auf die Erkrankung bezeichnete. Je mehr sich die Erkenntnis weiter ausbreitete, daß es mit dem Salvarsan in den zulässigen Dosen nur selten gelingt, vollständig zu sterilisieren, desto mehr wendeten sich alle Untersucher der kombinierten Therapie zu, die nun bis zur Einführung des Wismuts die allgemein geübte Methode in der Behandlung wurde. Reine Salvarsanbehandlung wird als Grundsatz jetzt wohl nur mehr an ganz wenigen Stellen festgehalten.

Dabei ist nun das Verfahren in der Praxis bei den einzelnen Stellen so außerordentlich verschieden, daß ein wirklich vergleichbares Material in größeren Reihen kaum vorliegt. Zusammenstellungen z. B. für die Abortivbehandlung, wie sie *Hecht* gemacht hat, umfassen ebenso wie die von ihm erwähnten Statistiken von *H. Müller, Pinkus, Sachs, Zürn, Gobbard, Harrison* und *Cave, Fabry* und *Jercycki, Fuchs* usw. zu kleine Zahlen, um etwas Allgemeingültiges daraus ableiten zu können. Selbst *Pontoppidan*, der über

alle zahlenmäßigen Angaben der Literatur berichtet, bringt es bei seinen eigenen 1400 Fällen zum Schluß doch immer wieder nur auf Zahlen, die eigentlich keine statistische Berechnung erlauben. So kommt es, daß der praktisch durchgeführten Salvarsan-Hg-Therapie eigentlich jedes Vergleichsmaterial fehlt, zumal, da über alleinige Behandlung mit Salvarsan oder auch mit Hg genügend große Reihen nicht mehr vorliegen. Immerhin ergibt sich eine Übereinstimmung aller Untersucher darin, daß die kombinierte Behandlung allen anderen Methoden unzweifelhaft überlegen ist, auch dann, wenn die *Wassermannsche* Reaktion als Symptom in die Betrachtungen einbezogen wird und lange Beobachtungszeiträume in Betracht gezogen werden. Es hieße Selbstverständliches und Längstbekanntes nochmals wiederholen, wollte ich hier die einzelnen Autoren anführen. Nur auf eine Tatsache möchte ich hinweisen, welche für die ganze Auffassung der kombinierten Wirkung der beiden Heilmittel wichtig ist, d. i. die fast sichere Vermeidung der seinerzeit so alarmierenden Neurorezidive, seitdem von der alleinigen Salvarsantherapie zur kombinierten Behandlung übergegangen worden ist.

Das gibt uns einen Fingerzeig, wie neben der spirochätentötenden Salvarsanwirkung das Hg am besten in den Heilplan eingestellt werden kann: Schnelle, vernichtende Schläge gegen die große Masse der Erreger und dann Anregung und Hilfen für den Körper bei dem Bestreben, der Restparasiten durch Abwehrmaßnahmen Herr zu werden sowie durch die in alle Zellen dringenden Hg-Verbindungen die Entwicklung übriggebliebener Erreger zu hemmen und damit ihren Tod herbeizuführen. So kommen wir zu der für unsere Betrachtungen wichtigsten der drei eingangs gestellten Hauptfragen: Wie beeinflussen sich Salvarsan und Hg bei gemeinsamer Anwendung in ihrer Wirkung? Bei der Zusammenfassung ergeben sich hier große Schwierigkeiten. Wohl konnten wir qualitativ für beide die Wirkung bestimmen, es fehlt uns aber einstweilen noch an einem zuverlässigen Maßstab, wie wir ihre Wirkung quantitativ im Verhältnis zueinander und zu den Fähigkeiten des Organismus in jedem Einzelfall wählen sollen. Die Vielgestaltigkeit der Syphilisfälle tritt hier als neuer Faktor der Unsicherheit unserer Bestrebungen nach exakter Festlegung optimaler Behandlungsbedingungen entgegen. Die Schwierigkeiten beginnen bei der Frage, welches Mittel zuerst angewendet werden soll. Soll der Versuch gemacht werden, mit einer möglichst großen Dosis Salvarsan alle erreichbaren Erreger abzutöten oder soll man in manchen Fällen lieber alle heftigen Eingriffe in die immunisatorischen Vorgänge vermeiden, d. h. zunächst mit Hg vorgehen und dann nur mit Salvarsan einer allzu starken Entwicklung der Parasiten und dem Auftreten infektiöser Erscheinungen vorbeugen? Auch das wäre ein denkbarer Weg, wenn es auch vielleicht zurzeit beinahe ketzerhaft erscheinen möchte, die Frage aufzuwerfen, ob es denn auch in der Zeit des Salvarsans so absolut sicher in allen Fällen das Richtige ist, die klinischen Erscheinungen und die positive *Wassermannsche* Reaktion so schnell wie möglich zu beseitigen.

Wenn man die Literatur auf solche Erwägungen hin durchsieht, so bekommt man den Eindruck, daß die größte Mehrzahl der Ärzte sich über diese Differenzierung niemals Gedanken gemacht hat. Ein ziemlich grober Schematismus in der gleichzeitigen Anwendung der beiden Mittel ist wohl der allgemein übliche Brauch. Man fängt mit Salvarsan an, wenn es dem Patienten gerade bei der ersten Vorstellung beim Arzte genehm ist, man gibt seinem Verlangen aus äußeren Gründen, zuerst Hg zu bekommen, allzu leicht nach, man setzt Hg aus, wenn die intramuskuläre Injektion dem Patienten unbequem ist, kurz, man macht an allen Punkten Konzessionen an die Bequemlichkeit des Patienten. Die allzu schnelle Ausbreitung der hier nicht zur Erörterung stehenden einzeitigen intravenösen Salvarsan-Hg-Therapie entsprang ja ganz ähnlich dem Bestreben, die Behandlung ohne Berufsstörung, ohne Schmerzen und Unbequemlichkeiten durchzuführen, da das den Wünschen der in dieser Beziehung seit Einführung des Salvarsans überhaupt sehr verwöhnten Patienten entspricht. Und doch sollte der Arzt sich bei einer einmal eingeleiteten Syphilisbehandlung immer der großen Verantwortung bewußt bleiben, die er mit jedem Eingriff in das Krankheitsgeschehen jedes einzelnen seiner Patienten übernimmt. Andererseits aber sollte auch mehr als das meist geschieht, vom Erkrankten verlangt werden, daß er sich der Führung des Arztes anvertraut. Hat er das Vertrauen zu ihm, so muß der Erkrankte auch einmal Störungen sowohl des Wohlbefindens wie auch seiner privaten (meist nicht einmal beruflichen) Tätigkeit in Kauf nehmen, wenn der Arzt es für nötig hält.

Dieser sollte sich in seinen Maßnahmen ausschließlich leiten lassen von der Rücksicht auf das gerade vorliegende Krankheitsbild. Soweit das angesichts der geschilderten Schwierigkeiten möglich ist, sollte man sich vor Einleitung jeder Kur möglichst genau darüber Rechenschaft abzulegen suchen, in welchen biologischen Vorgang man mit seinen Heilmitteln eingreift. Das wird in vielen Fällen dann doch schon trotz unserer einstweilen noch mangelhaften Kenntnis aller dieser Dinge zu einer zweckmäßigen Differenzierung des Heilplanes führen. Habe ich z. B. einen Patienten vor mir, der sich zuverlässig noch in der primären Krankheitsperiode befindet, so kann es nur eine Aufgabe geben: sofort mit der höchsten zulässigen Dosis Salvarsan den Versuch zu machen, möglichst alle Erreger zu vernichten, solange sie noch in der Blutbahn erreichbar sind, oder jedenfalls noch nicht durch Gewebsreaktionen Schlupfwinkel gefunden haben. Es kann gar nicht eindringlich genug darauf hingewiesen werden, daß der P. A. mit Drüenschwellung nach meinen experimentellen Feststellungen nur ein Sechstel der Salvarsandosis zur Sterilisierung gebraucht, die in der ausgebildeten zweiten Periode notwendig ist. Daran ändert auch nichts die immer wieder mit Recht hervorgehobene Tatsache, daß auch schon beim P. A. Spirochäten sich in der Blutbahn befinden. Diese Blutinfektion der ersten Periode stellte ich als gleichwertigen Bestandteil

der Trias des Primärkomplexes fest, die den P. A., die Drüsenschwellung und die Blutinfektion umfaßt. Therapeutisch sind solche Fälle trotzdem in Hinsicht auf sterilisierende Therapie um das Sechsfache günstiger aufzufassen als diejenigen der vollausgebildeten sekundären Krankheitsperiode. Nach dem Beginn der Kur mit Salvarsan soll man aber auch in diesen Fällen nicht auf das Hg verzichten, haben wir es doch gerade bei den Neurorezidiven gesehen, wie wichtig es ist, auch noch das andere Heilmittel zur Hand zu haben. Das bei diesem Verfahren fast regelmäßig auftretende Spirochätenfieber, welches ich trotz der Feststellungen von *Assmann* noch immer für spezifisch bedingt halte und welches zuweilen nach meinen Erfahrungen gerade bei kräftigen Individuen mit recht alarmierenden Symptomen (Schüttelfrost, Delirien, Herxheimer usw.) einhergehen kann, sollte man nicht durch vorausgeschickte Hg-Injektionen vermeiden. Wenn man z. B. bei Lues II zwei Spritzen Hydrarg. salicyl. zu 0·05 und 0·1 vorausschickt, so kann man allerdings diese für den Kranken (und zuweilen auch für den Arzt) unangenehme Reaktion vermeiden (siehe auch *Rissom, Goldbach*). Ich habe aber schon früher darauf hingewiesen, daß gerade in dieser dem sogenannten Spirochätenfieber vorbeugenden Wirkung so spärlicher, an sich unwirksamer Hg-Mengen sich das Rätsel der Einwirkung des Hg auf den frischen syphilitischen Krankheitsprozeß offenbart. Ich würde jedenfalls ohne besondere Indikation (Herzfehler, Schwäche o. dgl.) auf den Ictus immunisatorius nicht verzichten und jede frische Syphilis mit möglichst hoher Salvarsandos (Männer Dosis IV, Frauen Dosis III) angehen. Es gibt unzweifelhaft Möglichkeiten, durch ungeschickt einsetzende Hg-Behandlung den Krankheitserreger der normalen Einwirkung des spirochätentötenden Salvarsans zu entziehen. Andererseits fehlt es nicht an Stimmen, die umgekehrt eine gegenseitige Steigerung der Wirkung gesehen haben wollen. *Sellei* fand, daß die parasitotrope Wirkung des Salvarsans dort am größten ist, wo der Parasit vom Hg schon vorher beeinflusst worden ist. Es scheint ihm, daß die vom Hg geschwächten Spirochäten dem As gegenüber empfindlicher wären. Ähnliche Ergebnisse hatte *Ehrlich*, der bei seinen Trypanosomenstudien fand, daß die gleichzeitige Anwendung von Hg-Salzen die Wirkung trypanocider Mittel, insbesondere des As erhöht. Aus den eingehenden Studien von *Kolle* geht hervor, daß daß es in der Tat möglich ist, durch gleichzeitige Hg-Gaben Salvarsanpräparate in gewissem Sinne zu aktivieren. Im Tierversuche erwiesen sich Salvarsandos unter gleichzeitiger Hg-Zuführung im Gemisch nach *Linsler* als wirksam, die allein eine so starke Wirkung nicht ausübten. Es scheint, daß das Salvarsan, das starke Affinität zu den Spirochäten und zu den syphilitischen Geweben hat, das Hg in verstärktem Maße mit in die spirochätenhaltigen Gewebe hineinreißt, sodaß seine entwicklungshemmende Wirkung stärker hervortritt (*Kolle*). *Morawetz* machte bei vorher Hg-refraktärer

Lues maligna die Erfahrung, daß nach einer an sich ebenfalls unwirksamen Salvarsantherapie nunmehr das Hg günstig auf den Krankheitsprozeß einwirkte. Und ebenso sahen *Treupel* und *Levi* einen Hg-refraktären Fall, der auch auf Salvarsan nicht reagierte, dann auf Hg sal. auffallend schnell zurückging. Sie halten deshalb in refraktären Fällen einen wiederholten Versuch mit beiden Mitteln für zweckmäßig. Andererseits wieder lehnt *Treupel* selbst ebenso wie *Glück* u. a. eine schnellere Einwirkung des Salvarsans auf Hg-vorbehandelte Fälle ab. Eine einfache Summation liegt also nicht vor. Wenn Wechselwirkungen beobachtet werden, so liegt dem wahrscheinlich ein recht verwickelter Vorgang zugrunde, in den uns zurzeit noch ein klarer Einblick fehlt.

Gestattet uns der Beginn der Erkrankung mit der primären und frühsekundären Periode noch eine relativ leichte Einsichtnahme in das Geschehen und damit eine vermutlich richtige Einstellung der Behandlungsmittel, so werden die Dinge immer verwickelter, je weiter mit dem Fortschreiten der Erkrankung das oben geschilderte Wechselspiel der Erregerstämme und Antikörpertypen einsetzt und je mehr die ihrem Wesen und ihrer therapeutischen Auswirkung nach noch völlig unklare Umstimmung das klinische Aussehen des Falles beherrscht. Völlig undurchsichtig wird die Sache schließlich in den Perioden, wo klinische Erscheinungen nicht bestehen, wo unter Umständen die positive Blutreaktion als letztes Symptom auch noch verschwindet und nun die sogenannte Latenzheilung vortäuscht. Hier befinden wir uns dann auf dem gleichen unsicheren Boden, wie bei der Frage nach der zweckmäßigen Behandlung und Vorbeugung von Tabes und Paralyse. Je älter also die Erkrankung wird, desto mehr wird jede Therapie bloß Empirie bleiben müssen, bis Forschungsfortschritte das Dunkel aller dieser Zustände aufhellen. Im Anfang der Erkrankung also wenigstens eine bescheidene Möglichkeit, unsere Behandlungsmittel in zweckmäßiger Kombination auf das Krankheitsgeschehen abzustimmen. Im späteren Verlauf dagegen einfach aus Mangel von etwas Besserem ein erzwungener Schematismus der Behandlung, der recht unbefriedigend wirkt.

Bedenken gegen die gemeinsame Anwendung von Salvarsan und Hg sind kaum ernsthaft erörtert worden. Nur *Wechselmann* hat die Befürchtung gehabt und *Eicke* sowohl wie *Colman* und *Cron*, ferner *Mayr-Thieme* haben Ähnliches berichtet, daß nämlich die Darreichung von Hg die Nieren schädige und auf diese Weise eine Sperre für die notwendige Ausscheidung des Salvarsans gegeben sei. Die Feststellung von *Greven*, der die Salvarsanausscheidung bei Kaninchen unter gleichzeitiger Hg Gabe etwas verlängert, bei Jod dagegen beschleunigt fand, scheint mir auf zu kleinen Versuchsreihen zu beruhen, um weitgehende Folgerungen darauf aufzubauen. *v. Ziemssen*, *Fürbringer*, *Forssmann* haben jedenfalls Albuminurie bei Hg-Einwirkung nie gesehen, es sei denn, daß eine gleichzeitige Stomatitis mercurialis bestand, welche *Forssmann* mit der Nierenschädigung in ur-

sächlichen Zusammenhang brachte. *Luithlen* weist auf Grund von Tierversuchen mit Recht darauf hin, daß es sich bei solchen schädlichen Einwirkungen des Hg um sehr massive Vergiftungen handelt, welche sich klinisch leicht vermeiden lassen. Auch *Stümpke* konnte Patienten mit leichter Albuminurie ohne Schaden mit Salvarsan behandeln, was auch allgemeiner praktischer Erfahrung entspricht. Daß die Gefahr der Leberschädigung bei der Kombination der beiden Mittel steigen sollte, ist natürlich auch erwogen worden, kann aber ebenso abgelehnt werden, da irgendwelche festen Anhaltspunkte sich nicht haben finden lassen. Als ein weiterer Gegengrund gegen die gleichzeitige Anwendung zweier so differenter Heilmittel wurde angeführt, die Schwierigkeit der Unterscheidung bei auftretenden Schädigungen. In der Tat kann es z. B. unklar bleiben, ob eine im Verlauf einer kombinierten Kur auftretende Dermatitis ihren Ursprung dem Salvarsan oder dem Hg verdankt. Probatorische Hautimpfungen können nach *Zieler* keine Aufklärung bringen. Wir haben ferner die wiederholte Beobachtung gemacht, daß Patienten, welche vor dem Auftreten einer Salvarsandermatitis das Hg gut vertrugen, nachher intolerant geworden waren, ebenso kam es vor, daß Kranke nach Überstehen der Hg-Dermatitis das vorher reaktionslos vertragene Salvarsan mit einem Aufflackern der Hauterscheinungen beantworteten. Die früher erstrebte Feststellung, welches von beiden Medikamenten der Urheber war, verliert dadurch überhaupt an Wert. Solche Kranke sind eben überhaupt gegen jede neue Irritation überempfindlich geworden und müssen dann eine Zeitlang ohne Behandlung bleiben. Immerhin haben wir uns an der *Rostschen* Klinik gewöhnt, jede Kur nur mit einem Medikament (Salvarsan) zu beginnen und bis zur dritten Spritze am zehnten bis zwölften Tage fortzusetzen, ehe wir ein anderes (Hg oder Bi) dazu geben. Bis dahin kann bei bestehender Überempfindlichkeit mit dem Hervortreten derjenigen Exanthemtypen gerechnet werden, welche ich als akute vasotoxische“ und „subakute anaphylaktoide Dermatitis“ beschrieben habe. Bei diesen ist die Kenntnis der Ursache wegen der Möglichkeit der Weiterbehandlung nach dem Überstehen der Dermatitis wesentlich, während die chronische universelle (Kumulations-) Dermatitis, wie oben angeführt, ohnehin zum Aussetzen jeder Behandlung zwingt.

Direkte unspezifische Einwirkungen des Hg auf den Ausfall der an sich noch positiven Wassermannreaktion sind ebenfalls als Gegengründe gegen die kombinierte Therapie angeführt worden. Meiner Ansicht nach zu Unrecht. Gewiß sehen wir gelegentlich nach kleinen Hg-Mengen die Wassermannreaktion sehr frühzeitig ins Negative umschlagen, wer aber diesen „pseudonegativen Hg-Wassermann“ kennt, wird sich dadurch nicht in seinen therapeutischen Maßnahmen beirren lassen. Überhaupt soll ja der Ausfall der Blutreaktionen niemals zu einer symptomatischen Behandlungsweise verleiten.

Fassen wir also zusammen, so muß für eine rationelle kombinierte Salvarsan-Hg-Therapie gefordert werden, daß der Arzt, der

sich mit Syphilisbehandlung überhaupt befaßt, sich fortlaufend über den Stand der Kenntnisse des biologischen Ablaufes der Syphilis unterrichtet. Diese sowohl wie die klinische Bewertung der Blutreaktionen auf Syphilis sind in dauernder Wandlung begriffen, und es ist Pflicht des Arztes, sich von jedem Schematismus fernzuhalten, der einerseits gewisse Gefahren für den Kranken bietet und andererseits unwiederbringliche Heilungsmöglichkeiten unbenutzt vorüberläßt. Es muß ferner eine genaue Kenntnis der Wirkungsweise der Heilmittel gefordert werden, die es allein ermöglicht, im gegebenen Falle zweckmäßig in das Krankheitsgeschehen einzugreifen. Primäre und frühsekundäre Krankheitsperiode sollten mit dem energischen Willen angegriffen werden, die Erreger mit dem spirochätentötenden Salvarsan in höchster Dosis zu erfassen. In Perioden der Symptomlosigkeit sollten diejenigen Maßnahmen in den Vordergrund treten, welche gemeinsam mit dem Hg die Abwehrfähigkeit des Organismus zu steigern vermögen (Bäder, allgemeine Kräftigung, Höhensonne). Ob in Zeiten klinischer oder auch serologischer Symptomenlosigkeit gelegentlich provokatorisch Salvarsan gegeben werden soll, muß am einzelnen Fall entschieden werden. Jedenfalls sollte dann aber stets Hg noch nachfolgen, um dem Körper den Anreiz zu geben, sich der vielleicht mobilisierten Erreger durch kräftige Abwehrmaßnahmen zu entledigen. Einzelne Salvarsaninjektionen, wie sie hie und da nach unseren Erfahrungen von praktischen Ärzten in den Latenzperioden gemacht werden, nur um das Gewissen des Patienten zu beruhigen, sind unter allen Umständen fehlerhaft. Wo der Einblick in das Krankheitsgeschehen noch fehlt, müssen wir, so ungern der denkende Arzt das auch tut, zum Behandlungsschema greifen, für welches nun die Salvarsanliteratur eine erschreckende Vielgestaltigkeit der Beispiele liefert. Man kann fast sagen, daß jede Behandlungsstelle ihr eigenes Schema hat, daß sich sowohl in der Quantität der Dosierung beider Mittel, wie vor allem beim Hg in der Art der Einverleibung, der Wahl des Präparates usw. unterscheidet. Es ist zu fürchten, daß bei der unglaublichen Geschäftigkeit der Industrie, den Markt jetzt mit Wismutpräparaten zu überschwemmen, diese Vielgestaltigkeit noch vielmehr zunimmt, so daß dem Arzt, der sich über die zweckmäßigste Art einer rationellen kombinierten Therapie unterrichten will, ein verwirrendes Durcheinander entgegentritt.

Ich gebe zum Schlusse deshalb das Schema, wie es an unserer Klinik üblich ist, welches wir absichtlich nach Art der verwendeten Präparate und der Dosierung so gehalten haben, daß es den Bedürfnissen der Praxis am besten entspricht. Es stimmt im übrigen in den wesentlichsten Punkten mit den meisten Behandlungsstellen überein.

Nur auf das Schema von *Scholtz* muß an dieser Stelle noch mit ein paar Worten eingegangen werden, da es in wesentlichen Punkten von den sonst üblichen Methoden abweicht. *Scholtz* injiziert zunächst innerhalb zwei Tagen 0·2 bis 0·25 Altsalvarsan drei- bis viermal in regelmäßigen Abständen, schließt unmittelbar eine intensive Hg-Kur mit Kalomel- oder Hg-Einreibungen an und läßt dann nach etwa drei bis vier Wochen Quecksilber-

wirkung eine gleiche Salvarsanserie folgen, die er etwas kleiner nimmt (insgesamt 1·8 bis 0·85 Altsalvarsan in drei bis vier Injektionen an zwei Tagen).

Scholtz bevorzugt das Altsalvarsan wegen seiner sehr energischen Wirkung. Waren zu Beginn der zweiten Salvarsanserie die Blutreaktionen negativ, so folgen nur noch einige Wochen Hg, meist als Kalomel gegeben. War die Reaktion noch positiv, so wird die Hg-Behandlung der zweiten Folge auf etwa drei Wochen ausgedehnt und dann noch eine Salvarsanserie von zusammen 0·6 Altsalvarsan nachgefügt. Es handelt sich also bei dieser *Scholtz*schen Serienkur um eine alternierende Anwendung der beiden Heilmittel an Stelle der sonst allgemein üblichen gleichzeitigen Verabfolgung. Die guten Ergebnisse, welche *Scholtz* und *Riebes*, ferner *Silberstein* aus der *Scholtz*schen Klinik mitteilen, scheinen mir in dieser dem Charakter der Heilmittel sehr gut angepaßten Methode ihren Grund zu haben. Jedenfalls ist zuzugeben, daß im Lichte der obigen Ausführungen die Aufeinanderfolge der beiden in ihrem Wirkungsmechanismus ganz verschiedenen Behandlungsarten für das Endergebnis der abortiven Beseitigung aller Erreger sehr zweckmäßig erscheint.

Immerhin wird die Häufung von Salvarsaninjektionen in so relativ hoher Dosierung bei den meisten Ärzten der Praxis Bedenken erregen. Ich glaube zwar auf Grund eigener früherer Erfahrungen, daß die Methode in der Hand des sehr erfahrenen Klinikers gefahrlos ist, möchte aber doch für die allgemeine Praxis der Syphilisbehandlung folgendes Schema der Klinik *Rost* als Beispiel (für viele andere) empfehlen:

I. Primäre Krankheitsperiode (Primärkomplex mit P. A., Drüsenschwellung und Blutinfektion, aber negativer Serumreaktion):

Zwei Kuren mit fünfwöchiger Pause.

Jede Kur wie folgt:

(.... bedeuten injektionsfreie Tage.)

Salvarsannatrium Dos. IV (Frauen III), Sa Na Dos. IV, Sa Na Dos. IV, Sa Na Dos. IV, Hydr. salicylicum 0·05 i. m., Sa Na Dos. IV, Hg. sal. 0·1, Sa Na Dos. IV, Hg. sal. 0·1, Sa Na Dos. IV, Hg. sal. 0·1, Sa Na IV, Mercinol 0·07, Sa Na Dos. IV, Mercinol 0·07, Sa Na Dos. IV, Mercinol 0·1 0·1 Mercinol.

Bei dauernd negativer Serumreaktion während der zwei Kuren nur mehr weitere Serumkontrolle.

II. Sekundäre Krankheitsperiode.

a) Frühfälle (P. A., Drüsenschwellung, erstes Exanthem, positive Serumreaktion). Drei Kuren wie oben mit je fünf Wochen Pause zwischen den Kuren. Bei negativer Blutreaktion vom Ende der ersten Kur an drei Monate nach Abschluß der dritten Kur noch eine solche vielleicht etwas schwächer und dann regelmäßige Blutkontrolle.

b) alle übrigen Fälle der sekundären Periode (erstes bis viertes Krankheitsjahr).

1. Jahr	3 Kuren*)
2. Jahr	2 Kuren
3. Jahr	2 Kuren
4. Jahr	2 Kuren
5. Jahr	1 Kur.

Dann nur noch Blutkontrolle.

Für die Spätsyphilis tritt das Hg immer mehr in den Hintergrund. Wir pflegen da meist Salvarsan allein zu geben in nicht zu großen Einzeldosen (III), aber längere Zeit fortgesetzt. Dazwischen treten dann fünf bis sechs Wochen dauernde Jodkuren, die in der Spätperiode zweckmäßiger sind als die Kombination mit Hg. Für die Spätsyphilis ein Schema zu geben, ist nicht möglich, weil hier jede Behandlung nicht nur der Anamnese und dem körperlichen Zustand, sondern auch mehr oder weniger der psychischen Verfassung des Kranken angepaßt werden muß.

Die kongenitale Syphilis behandeln wir nach folgender Vorschrift: Alle acht Tage etwa 0·015 Neosalvarsan pro Kilogramm in 1·0 intramuskulär und 0·1 einer 1%igen Sublimatlösung ebenfalls intramuskulär. Erste Kur acht bis zehn Spritzen. Fünf Wochen später erneute Kur. Dann nach acht bis zehn Wochen wiederum und nach weiteren zwölf Wochen ebenso. Im ersten Jahre also vier Kuren, im zweiten Jahre drei Kuren, im dritten Jahre drei, im vierten zwei, im fünften zwei und im sechsten noch eine Kur.

Die angegebenen Behandlungsvorschriften sollten immer nur als allgemeine Richtlinien aufgefaßt und niemals starr auf einen Krankheitsfall angewendet werden. Eine sorgfältige Beobachtung des Krankheitsverlaufes wird mannigfache Abänderungen ergeben. Natürlich sind hier außer Betracht geblieben die an anderem Orte abgehandelte Behandlungsmethode nach *Linser* (einzeitig-intravenöse Sa-Hg-Therapie) und die gesamte Wismutbehandlung. Letztere ist vielleicht berufen, in gewissen Fällen an die Stelle des Hg zu treten. Niemals aber sollte sie das Salvarsan ersetzen!

Literatur.

- Almquist*, Derm. Wochenschr. Bd. 142, Nr. 38.
Arring, Gesammelte Abhandlungen über Salvarsan. Bd. II, 177.
Avellis, Zeitschr. f. Laryng. Bd. III, S. 498.
Balfour, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 112, S. 581.
Benario, Gesammelte Abhandlungen über Salvarsan. Bd. II, 332.
 — Münch. med. Wochenschr.
Bering, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 20.

*) Zwischen den beiden ersten höchstens fünf Wochen!

- Bettmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 10.
Boehnke, Zeitschr. f. Chemother. Bd. I, H. 2.
Brenning, Med. Klin. 1920, S. 1078.
Bruhns und *Loewenberg*, Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39 und 40.
Bruhns, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 123, S. 251.
Buschke, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 63, Nr. 31.
 — Therapie d. Gegenw. 1919, S. 7.
Castelli, Zeitschr. f. Chemother. Bd. 1, S. 122.
Chrzelitzer, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2523.
Colman und *Kron*, Derm. Wochenschr. Bd. 71, Nr. 50.
Cronquist, Derm. Zeitschr. 1921, H. 10.
Delbanco und *Zimmern*, Med. Klin. 1920, S. 398.
Desneux und *Dujardin*, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1245.
Dohi, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 48.
Donath, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2274.
Dreyfuss, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 19.
Ehrlich, Neurologentagung Frankfurt a. M. 1911.
 — Gesammelte Abhandlungen über Salvarsan. Bd. II, S. 559.
 — Gesammelte Abhandlungen über Salvarsan. Bd. I, S. 401.
 — Gesammelte Abhandlungen über Salvarsan. Bd. I, S. 171.
Efron, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 49.
Eicke, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 412.
Felke, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 140, 372.
Finger, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 113, S. 285.
Fischel und *Hecht*, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 118, S. 822.
Fornet und *Ettlinger*, Progr. méd. 1911, S. 498.
Forssmann, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 124, S. 733.
Friedberger und *Masuda*, Ther. Monatsh. 1911, Bd. 25, S. 288.
Fürbringer, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1885.
Gaucher, Presse méd. 1912, Nr. 40.
Gennerich, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 35 und 36.
 — Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36.
 — Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 45.
Glück, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1638.
Goldbach, Med. Klin. 1912, Nr. 15.
Goldberger, Med. Klin. 1919, S. 955.
Goldmann, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 11.
Gonder, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 15, S. 257.
Goubean, Soc. franc. de Derm. et Syph. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 122, S. 15.
Gougerot, Journ. de pract. 1912, Nr. 21.
Greven, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2073.
Habermann und *Sinn*, Derm. Zeitschr. Bd. 29, H. 6.
Hauck, Arch. f. Derm. u. Syph. 1906, H. 1 bis 3.
Hata und *Shiga*, *Paul Ehrlich*. Verlag *Fischer*, 1914, S. 600.
Hecht, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 119, S. 395.
Henke, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1670.
Hübner, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 923.
Jaquet und *Debat*, Ann. de derm. et syph. 1911, S. 449.
Jadassohn, Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung. April 1912.

- Jakimoff*, Ann. de l'institut *Pasteur*. 25. Mai 1911. N. 5.
Iversen, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 295.
Intosh Mc und Fildes, The Lancet 1911, S. 340.
Kannengießer, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1148.
Klingmüller, Münch. med. Wochenschr.
Knopf und Sinn, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 19.
Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 2.
— Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 43 und 44.
— Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 39, S. 1301
— Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 17.
— Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 138, S. 97.
Kolle und Ritz, Deutsche med. Wochenschr. 1919, 45., Nr. 18, S. 481.
Kopp, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 233.
Kreibich, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 86, S. 265.
Kritschewsky, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 144, S. 46.
Krzyszczalowicz, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 110, S. 447.
Kyrle, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 113, S. 541.
Lafay, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 112, S. 864.
Lambkin, Lancet, 1. Jänner 1910.
Ledermann, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 113, S. 573.
Leredde, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2040.
Lesser, Berliner klin. Wochenschr. 1919, S. 870.
Lewandowsky, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 113, S. 667.
Lier, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 46.
Löhlein, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 852.
Löwenberg, Med. Klin. 1911, Nr. 19.
Luithlen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. XIII, H. 3.
Luksch, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20.
Matzenauer, Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 33.
Mayr-Thieme, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 131, S. 204.
Merk, Med. Klin. 1917, S. 1079.
Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 3. Auflage, 1918. Urban & Schwarzenberg.
Montesanto, Internationaler Kongreß Rom. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 112, S. 831.
Morawetz, Med. Klin. 1913, Nr. 50.
Müller und Groß, Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14.
Müller, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 123, S. 593.
Müller Hugo, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 51.
Neisser, Beiträge zur Path. u. Ther. d. Syph. 1911.
— Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 117, S. 308.
Neuber, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 105, S. 99 und 431.
Nonne, Syphilis und Nervensystem. Berlin, Karger.
Oppenheim, Med. Klin. 1912, Nr. 24.
Perutz, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 65, S. 36.
Peschié, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 13, H. 4.
Pinkus, Med. Klin. 1919, Nr. 16, 18, 24, 31, 38, 45, 47, 49.
— Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 133, S. 264.
Queyrat und Pinard, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 137, S. 169.
Ranken, The british med. Journ. 1912, S. 1482.

- Rehder und Beckmann*, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84, S. 234.
Reiber, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 15, H. 2 bis 3.
Rissom, Med. Klin. 1912, Nr. 11.
Rohrbach, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18.
Sachs, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 119, S. 429.
Scherber, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 119, S. 431.
Schereschewsky, Berliner Dermatologische Gesellschaft. 10. Mai 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. I, S. 554.
Scholtz und Kelch, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 123, S. 855.
Scholtz und Riebes, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.
— — Derm. Wochenschr. Bd. 54, Nr. 24.
Scholtz, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 137, S. 148.
Schilling, von Krogh, Schrauth und Schoeller, Zeitschr. f. Chemother. Bd. I, H. 1, S. 21.
Schreiber, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 522.
— Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 117, S. 310.
Schottmüller, Med. Klin. 1919, S. 157.
Sellei, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2031.
Sieskind, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2027.
Silberstein, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 143, S. 334.
Spießhoff, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20, 21.
Stühmer, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 2.
— Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 893.
— Fortschr. d. Med. 1919, Nr. 11.
— Med. Klin. 1916, Nr. 49.
— Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 145, S. 254 und 368.
— Derm. Zeitschr. Bd. 34, H. 5 und 6.
Stümpke, Berliner klin. Wochenschr. 1920, S. 723.
Thalmann, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 13.
Tomasczewsky, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 14.
Touton, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13.
Treupel, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 29.
Treupel und Levi, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 237.
Truffi und Sablia, Pathologica, Nr. 73 vom 15. November 1911.
Ullmann, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 119, S. 441.
Wechselmann, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 48.
— Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 17.
— Die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. 1913.
Wehner, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 32.
Weißbach, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 21, H. 1 bis 5.
Wienert, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 132, S. 483.
Zieler, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2458.
— Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1641.
— Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 401.
Ziemssen von, Verhandlungen des IV. Kongresses für innere Medizin, 1885.
-

Einzeitige Salvarsan-Hg-Therapie mit Hg-Salvarsangemischen.

Von **W. Schönfeld**, Greifswald.

(Mit 4 Abbildungen.)

Salvarsan und Quecksilber wurden zuerst von *Linser* in derselben Spritze gemischt und intravenös verabreicht. Er gab 1919 diese Art der Syphilisbehandlung bekannt.

Als Salvarsan wurde von ihm das Neosalvarsan und Salvarsannatrium genommen, als Quecksilber eine 1%ige wässrige Sublimatlösung, beides Mittel, von denen, jedes für sich verabreicht, bei der Syphilisbehandlung schon angewendet worden war.

Die intravenöse Sublimatbehandlung der Syphilis war seinerzeit (1893) von dem römischen Kliniker *Guido Baccelli* ausgegangen. Man hat ihn daraufhin als den Begründer der intravenösen Arzneimittelbehandlung schlechthin bezeichnet. Das ist nicht richtig; *Ebstein* und ebenso *Schönfeld* konnten zeigen, daß die intravenöse Behandlung überhaupt und der Syphilis im besonderen in früheren Jahrhunderten schon einmal ausgeübt worden war, aber sie war, wie viele Methoden in der Medizin, wieder vergessen worden, um dann neu entdeckt zu werden.

Landerer und später *Baccelli* haben, vielleicht unabhängig voneinander, die intravenöse Behandlung als solche von neuem gefunden, *Baccelli* insonderheit in Form der eben erwähnten Sublimatbehandlung der Syphilis.

Diese wurde damals teilweise mit Begeisterung aufgegriffen und besonders von deutschen (*Behrend*, *Blaschko*, *Caspari*, *Dinkler*, *Görl*, *Jadassohn*, *Justus*, *Kaposi*, *Lang*, *Neumann*, *Paschkis*, *Schwimmer* u. a.) bzw. in deutscher Sprache schreibenden Forschern (*Uhma* u. a.) erprobt, ebenso auch von *Juillien*, *Lane*, *Ravogli* u. a.

In Amerika, England, Frankreich, Italien, Spanien ist man seitdem der intravenösen Hg-Behandlung der Syphilis im wesentlichen treu geblieben, nur wechselte das Hg-Salz. Einzelheiten hierüber sind in der Doktorarbeit von *Paula Köster* enthalten.

In Deutschland war man mit den Ergebnissen nicht immer unzufrieden, man fand jedoch die Vorteile nicht größer als die Nachteile. Diese Nachteile waren die tägliche Anwendungsweise, die örtlichen Nebenerscheinungen an den benutzten Venen (Thrombenbildung) und die mangelhafte Dauerwirkung.

Ein Versuch *Dinklers*, die örtliche Nebenwirkung an den Venen durch eine Sublimatpeptonmischung zu umgehen, scheiterte, sein Hinweis auf das von *Dreser* damals dargestellte Kaliumquecksilberhyposulfit blieb unbeachtet und so geriet diese Anwendungsform des Quecksilbers in Vergessenheit. Daran änderte nichts ein

gelegentlicher Hinweis *Mendels* auf das Sublamin (1903), ein Wiederaufgreifen der intravenösen Sublimatbehandlung durch *Marcus* und *Welander* (1906), durch *W. Spatz* (1908), durch *Fischel* und *Hecht* (1913).

Unterdessen kam die Salvarsanära und mit ihr wieder eine ausgedehnte intravenöse Zuführung, die vereinzelt sich auch wieder auf das Quecksilber erstreckte.

So benutzte *Meyer* (1912) das Afridol*) und Enésol**), *Gutmann* (1913) das Toxynon***), *Buchtala* und *Matzenauer* (1913) das Merlusan****).

Soweit waren also die Erfahrungen über die alleinige intravenöse Hg-Behandlung gediehen, als *Linser* nun „einzeitig“ Sublamin und Neosalvarsan†) bzw. Salvarsannatrium††) in derselben Spritze mischte, diese Hg-Salvarsanmischung intravenös gab, ihre Verträglichkeit und augenblickliche Wirkung erwies. *Weber* erwähnt nebenher „die Kombination von Hg mit Salvarsan wurde seit Jahr und Tag bereits vor der Mitteilung von *Linser* im Stadtkrankenhaus Zittau angewandt“. Auch die einzeitig intravenöse?

Sofort setzte die Nachprüfung der ursprünglichen Methode ein. Sie wurde bald durch Wechseln des Salvarsans oder der Hg-Präparate abgeändert, aus dem Bestreben heraus, ihre Nachteile zu vermindern, ihre Wirksamkeit zu verbessern.

Später aber blieb man nicht nur beim Salvarsan und Hg, sondern mischte Wismut mit Salvarsan (*Sézary* und *Pomaret*, *Bardach*, *Gutmann* u. a.), Jod als Jodnatrium (*Dub*), Hg-Jod-Salvarsan (*v. Szily* und *Haller* bzw. *v. Szily* und *Friedenthal* Quecksilber und Arsen-Jod), Caseosan und Yatrenkasein mit Salvarsan (*Kötschau*) und zuletzt noch verschiedene Salvarsanpräparate (*Ueberhuber*) miteinander und spritzte sie in die Adern ein.

Jod mit Salvarsan gemischt, aber intramuskulär verabreicht, hatte bereits früher einmal als *Joha* von *Schindler* eine Rolle gespielt!

Die ersten Abänderungen der *Linserschen* Angaben erstreckten sich, wie eben erwähnt, meistens auf das Quecksilberpräparat, während man als Salvarsanpräparat das N.S. beibehielt.

Schönfeld nahm 1920, von klinischen Erwägungen ausgehend, zuerst ein Metallsalvarsan, das S.S.†††) und Novasurol, *Kolle* (1921) empfahl auf Grund von Tierversuchen das N.S.S.††††) mit Novasurol zu mischen. *Galewsky*, *Lenzmann* benutzten in einigen Fällen Sulfoxylat-

*) Afridol ist das Natriumsalz der Oxyquecksilber-o-toluylsäure; es enthält 53% Hg.

**) Enésol ist ein lösliches Hg-Salicyl-Arsenpräparat mit 38·46% Hg und 14·4% As.

***)) Toxynon ist ein acetaminomercuribenzoesaures Natrium mit 48% Hg.

****)) Merlusan ist ein Thyrosinquecksilberpräparat; der Hg-Gehalt ist in den mir zur Verfügung stehenden Arbeiten nicht angegeben.

Das Afridol, das Toxynon, das Merlusan haben nie eine ernsthafte Bedeutung in der Behandlung der Syphilis erlangt, das Enésol in Deutschland auch nicht.

†) N.S. = Neosalvarsan.

††) S.N. = Salvarsannatrium.

†††) S.S. = Silbersalvarsan.

††††) N.S.S. = Neosilbersalvarsan.

salvarsan zur Mischung, *Rothman* das Neosulfoxylatsalvarsan und das Alt-salvarsan.

Von Quecksilberpräparaten wurden außer der 1%igen Sublimatlösung besonders das *Novasurol**) (von *Bruck* und *Becher* (1920), das *Embarin***) (*Herbeck*, 1921), das *Cyarsal****) (*Oelze*, 1921) zu den Mischungen bevorzugt.

Ferner fanden späterhin kolloidale Quecksilberpräparate (*Bardach*, *Kollmann*, *Markert*, *Tollenz* u. a.) und noch andere Hg-Präparate *Enésol* (*Abimélech*), Hg-Fluoreszin (*Stühmer*), *Sublamin* (*Jarecki*), *Merlusan* (*Schreiner*) Anwendung. So läßt sich natürlich die Reihe endlos variieren.

Die einzeitige Salvarsan-Hg-Behandlung mit Hg-Salvarsangemischen.

Sie wird nach folgenden Abschnitten betrachtet werden:

I. Die Hg-Salvarsangemische, ihre Anwendungsweise, ihr Behandlungsmaß und ihre Ergebnisse.

II. Die Nebenwirkungen.

III. Die tierexperimentellen Ergebnisse.

IV. Über chemische Umsetzungen in den Hg-Salvarsangemischen.

V. Schlußbetrachtungen.

I. Die Hg-Salvarsangemische, ihre Anwendungsweise, ihr Behandlungsmaß und ihre Ergebnisse.

Es würde heute, fünf Jahre nach Einführung dieser Syphilisbehandlung, zu weit gehen, noch die Anwendungsweise und das Behandlungsmaß jedes der in Frage stehenden Salvarsan-Hg-Gemische einzeln, womöglich mit den kleineren Abänderungen, die der eine oder andere angegeben hat, anzuführen. Sie alle gleichen sich ja im Grunde genommen bezüglich der Salvarsanmenge, die immer größer ist als die Hg-Menge, nur *Brandt* nahm, um den Hg-Anteil der *Linser*-Mischung für sich allein klinisch zu erproben, mehr Sublimat und weniger N.S. (5 cm^3 einer 1%igen Sublimatlösung + 0.075 N.S. gelöst in

*) *Novasurol* (Fabrik *Beyer*-Leverkusen) ist eine Doppelverbindung von oxymercurichlorphenoxylessigsäurem Natrium und Diäthylmalonylharnstoff. Der Hg-Gehalt beträgt 33.9%. Im Handel ist es in einer 10%igen Lösung, also 1 cm^3 enthält nahezu 0.034 Hg.

**) *Embarin* (Fabrik von *Heyden*, Radebeul-Dresden) ist einesterilegebrauchsfertige, wäßrige Lösung einer komplexen Quecksilberverbindung (des mercurisalicylsulfonsäuren Natriums) mit fester Quecksilberbindung. Der Quecksilbergehalt beträgt 3%.

**) *Cyarsal* (Fabrik *Riedel* A.G., Berlin-Britz) ist das Kaliumsalz einer kernmercurierten Oxybenzoesäure. Es enthält rund 46% Hg. Das Hg ist in diesem Präparat mit einer Wertigkeit fest an Kohlenstoff, mit der anderen Wertigkeit komplex an die Isocyangruppe gebunden. In den im Handel befindlichen Ampullen enthält 1 cm^3 0.01 metallisches Hg.

3 cm^3 Wasser). Der Verlauf der Kur (20 Einspritzungen) entsprach einer kräftigen Hg-Kur, die häufigeren Nebenerscheinungen dabei sind wohl zum Teil auf die weitgehendere Salvarsanoxydation zurückzuführen, auch wenn sie rein klinisch als Hg-Nebenwirkungen erschienen.

Die Hg-Mengen an sich schwanken in ihrem Gehalt an metallischem Hg und auch in der Menge der zugeführten Lösung.

1. Ausführung und Behandlungsmaß.

Zur Ausführung sind folgende Instrumente und Arzneimittel erforderlich:

Eine Glasspritze von 10 cm^3 Inhalt mit Glasstempel und Rekordspritzenansatz, ferner am besten Platiniridiumnadeln von verschiedener Länge und Weite.

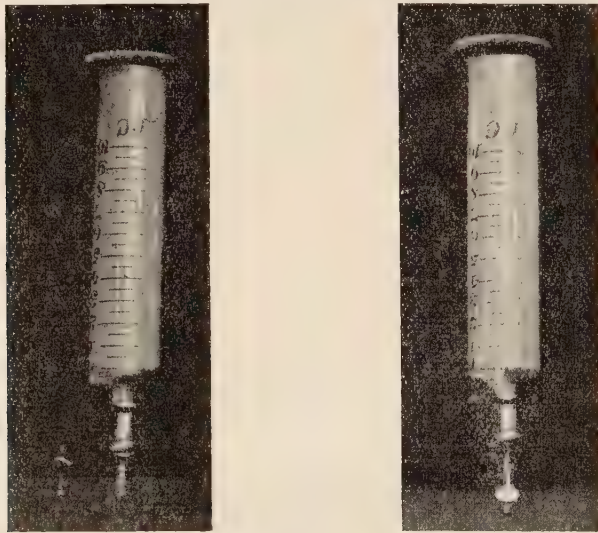


Fig. 17.

Hinzu kommen zugeschmolzene Ansatzstücke von Rekordnadeln (s. Fig. 17) oder noch besser mit einem Teller versehene Ansatzstücke (s. Fig. 18) oder Ansatzstücke, die auf einen solchen Teller passen (s. Fig. 19). Diese nach meinen Angaben angefertigten Ansatzsteller haben sich bewährt. Sie sind gut sterilisierbar, ermöglichen es, aus jeder Spritze ein graduiertes Gefäß mit feststehendem Untersatz zu machen und so noch Spritzenzylinder zu verwerten, deren Stempel zerbrochen sind. Wir benutzen sie auch bei der Zubereitung der Salvarsanlösung für die intralumbale Einspritzung. In Deutschland sind sie noch nicht angegeben worden, wohl aber fand ich in der amerikanischen Literatur einen ähnlichen Vorschlag von *Corbus*. Am praktischsten sind die Teller einzeln und die Ansatzstücke einzeln (Rekordansatzstücke mit etwas verlängertem Konus, Fig. 19), da man dann nur die Ansatzstücke auszukochen braucht.

Von den Salvarsanen (N.S., S.N., S.S., N.S.S.) kommen die gebräuchlichsten Einzelgaben bis 0.6 bzw. 0.3 bzw. 0.4 in Anwendung. Von den Hg-Prä-

paraten entweder die 1%ige Sublimatlösung (Hydrargyr. bichlorat. 0·1:10·0), 0·5 bis 2·0 cm^3 , vom Novasurol, Cyarsal und Embarin die gleichen Mengen.

Weiterhin braucht man frisch destilliertes Wasser oder frisch aufgekochtes Leitungswasser. Dieses ist aber nur dort verwendbar, wo sich kalkarmes Wasser befindet.

Es ist unzulässig, das Salvarsan in der Ampulle zu mischen, wie es *Katzenstein* einmal vorgeschlagen hat, *v. Zumbusch* ist ihm damals entgegengetreten.

Das Instrumentarium ist vor jedem Gebrauch auszukochen. Die Zubereitung der Lösung erfolgt so, daß die Glasspritze (ohne Stempel) an ihrem unteren Ende durch ein Ansatzstück oder einen Ansatzsteller verschlossen wird. In dieses Gefäß werden etwa 5 cm^3 Wasser gegossen und dazu das Salvarsanpulver gegeben, dann wird der Spritzenstempel eingesetzt, der Spritzenzylinder mit Stempel um-

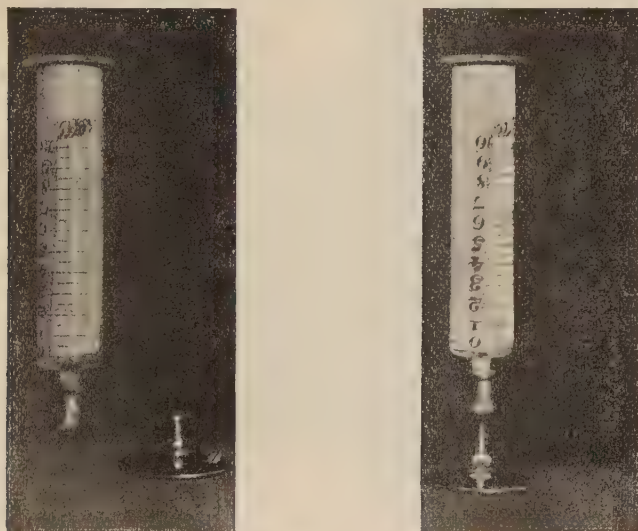


Fig. 18.

gedreht, das Ansatzstück abgenommen und der Stempel so weit vorgeschoben, daß noch eine kleine Luftblase vorhanden ist. Die Nadel wird aufgesetzt — unterdessen löst sich das Salvarsan unter leichtem Hin- und Herdrehen der Spritze — die Luftblase wird durch weiteres Vorschieben des Stempels entfernt und die beabsichtigte Hg-Menge aufgesogen.

Die Gefahr einer Luftembolie bei Einspritzung in eine Vene in der Ellenbogenbeuge wird bei den intravenösen Einspritzungen für gewöhnlich stark überschätzt. Geringere Luftmengen machen keine Nebenerscheinungen. Trotzdem hat es als Regel zu gelten, die Luft aus der Spritze möglichst vollständig zu entfernen.

Nach einiger Zeit (eine Viertel- bis eine halbe Minute) verschwindet in dem Hg-Salvarsangemisch die gelbe Farbe und es entsteht beim Sublimatsalvarsan ein undurchsichtiges, grünlichschwärzliches Gemisch, ein mehr grünliches beim Novasurol- und Embarin-Salvarsan. Beim Cyarsal-Salvarsan bleibt die gelbe Salvarsanfarbe

vorherrschend, es stellt sich höchstens eine leichte Trübung ein, die aber das Einströmen des Blutes bei der Einspritzung gut erkennen läßt.

Die intravenöse Einspritzung hat immer langsam zu erfolgen.

Für die intramuskuläre Anwendung der Novasurol-Silbersalvarsangemische oder anderer Hg-Salvarsangemische, wie wir sie bei einem Teil unserer Fälle zur Unterstützung der intravenösen Behandlung durchgeführt haben, kann das Salvarsan in dem Novasurol (1 cm^3) gelöst werden, indem man entweder das Novasurol vorher in die Spritze aufzieht und dann das S.S. hinzugibt oder indem man in die Salvarsanampulle das Novasurol gibt, es dort löst und die Mischung in die Spritze aufzieht.

Als Ort der Einspritzung dient hierbei die Stelle im Glutäus medius hoch oben, wo der Medius freiliegt, jene Stelle, die früher zu den Einspritzungen mit

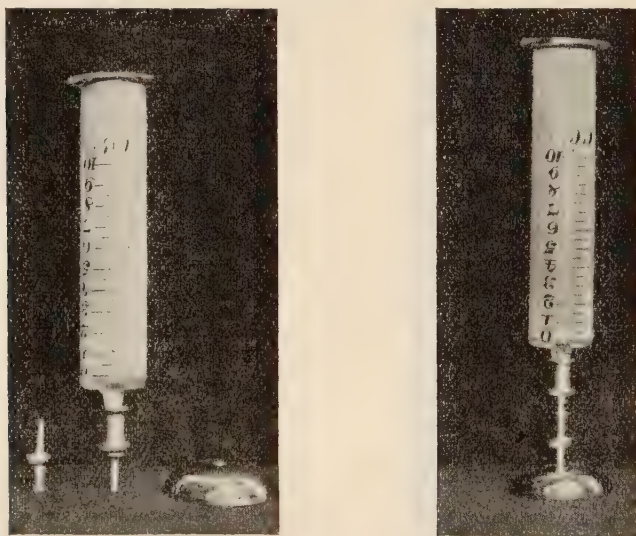


Fig. 19.

dem Schindlerschen „Joha“ benutzt wurde. Eine Abbildung und Beschreibung der Technik ist in der Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 36, S. 1648, zu finden (siehe auch Fig. 20).

Durch diese intramuskulären Einspritzungen beabsichtigten wir, die Dauerwirkung zu verlängern, ebenso noch durch gleichzeitige Gaben von 40% igem Ol. c. in. Dies haben auch andere getan (Boas und Pontoppidan, Brinkmann, Brann, Lever, Ries u. a.).

Für die intralumbale*) Anwendung dieser Mischungen, wie sie Schmidt gelegentlich ausgeführt hat, liegt kein Bedürfnis vor.

Die intravenösen Einspritzungen haben in drei- bis viertägigen Abständen aufeinander zu folgen. Ihre Zahl beträgt bei einer Syphilis I mit negativer Wa.R. und einer bei wöchentlicher Untersuchung unter der Kur negativ bleibenden

*) Vergleiche hierzu Schönfeld: „Indikation und Bedeutung der intralumbalen Salvarsantherapie“. Dieses Handbuch.

Wa.R. etwa zehn Einspritzungen, die nach vier bis fünf Wochen nochmals zu wiederholen sind. Alle anderen Arten der Frühsyphilis haben 12 bis 14 Einspritzungen mit einer Salvarsangesamtmenge von 5 bis 7 g, einer Quecksilbermenge von 20 bis 25 cm³ nötig. Diese ist verschieden, je nach dem verwendeten Präparat (siehe Fußnote S. 705).

Im übrigen begannen wir bei Männern mit 0·45 N.S., 0·15 S.S. oder 0·3 N.S.S., wenn es sich nicht um eine Abortivkur handelte, und 1 cm³ Novasurol bzw. in späterer Zeit mit 0·5 cm³, das wären 0·034 Hg bzw. 0·017 Hg, und stiegen bei der zweiten Einspritzung in der Regel auf 0·6 N.S. bzw. 0·25 S.S. bzw. 0·4 N.S.S. + 2 cm³ Novasurol, später 1 cm³ = 0·068 bzw. 0·034 Hg.

Bei Frauen begannen wir fast regelmäßig mit 0·3 N.S., 0·1 S.S., 0·3 N.S.S. + 1 cm³, später 0·5 cm³ Novasurol und stiegen dann bei der zweiten Einspritzung auf 0·45 N.S. oder 0·15 S.S. oder 0·35 N.S.S. + 1·5 bzw. 0·5 Novasurol.

Sechs Spritzen für eine Kur, wie sie in der Anfangszeit Löwenstein, oder acht Spritzen, wie sie Fischl und Schnepf gegeben haben, sind für gewöhnlich vollkommen unzureichend.

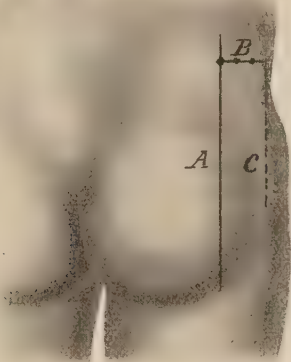


Fig. 20.

Man hat überhaupt später, wahrscheinlich unbefriedigt durch die Dauerwirkung, immer mehr die Salvarsan- und Hg-Mengen zu vergrößern versucht. So hat Kloeppel aus der Linserschen Klinik bis zu 7 g N.S. + 0·4 bis 0·5 g Hg Cl₂ bei Männern, bei Frauen 5 g N.S. + 0·2 bis 0·3 g Hg Cl₂ gegeben!

Sinngemäß sind die Richtlinien für diese Kuren dieselben, wie man sie für jede andere Art der Syphilisbehandlung in den neuzeitlichen Lehrbüchern und Grundrissen (Zieler-Jacobi, Zieler, E. Hoffmann u. a.) angegeben findet, d. h. die Frühsyphilis in den ersten einhalb Jahren nach der Ansteckung möglichst frühzeitig und möglichst kräftig zu behandeln, dann abwarten.

Mit einer Kur ist außer bei ganz frühzeitigem Beginn nach der Ansteckung keine Syphilis mit unseren heute gebräuchlichen Mitteln zu heilen. Das gilt auch für die Quecksilber-Salvarsangemische.

Drüsenschwellungen werden noch örtlich durch Auflegen von Hg-Pflaster oder tägliches Einreiben von 1 g grauer Salbe behandelt.

Der Primäraffekt wird herausgeschnitten oder mit dem Platinbrenner zerstört.

2. Ergebnisse.

Um eine Übersicht über den Wert einer neuen Art der Syphilisbehandlung zu gewinnen, hat es sich allmählich eingebürgert, das Mittel nach dem Verschwinden der in Primäraffekten und Papeln nachweisbaren oberflächlichen Spirochäten, nach seiner augenblicklichen klinischen und serologischen und nach seiner Dauerwirkung zu beurteilen.

Dieses Vorgehen vermag zwar Anhaltspunkte für die Leistungsfähigkeit einer neuen Art der Syphilisbehandlung zu geben, aber nur mit gewissen Einschränkungen und Vorbehalten. Auf sie sei hier kurz hingewiesen.

Nach den Untersuchungen am Menschen von *Döhring*, *Fantl*, *Oelze*, *M. Stejskal* u. a. wirken Quecksilberpräparate langsamer auf das Verschwinden der oberflächlichen Syphiliserreger als Salvarsanpräparate (*Frei*, *Müller* und *Gross*, *Wienert* u. a.). Das stimmt auch mit den tierexperimentellen Erfahrungen überein.

Nach intravenöser Salvarsanzuführung sind die Spirochäten für gewöhnlich nach 24 Stunden von der Oberfläche verschwunden, bei einer Mischung von Quecksilber und Salvarsan ebenfalls in dieser Zeit. Diese schnelle Beeinflussung wird dem Salvarsan als solchem zugeschrieben werden müssen. Dies Verschwinden von der Oberfläche läßt natürlich keinen Rückschluß auf das Zugrundegehen der Spirochäten im Körperinnern zu. Es spielt auch die Anfangsgabe des Mittels eine gewisse Rolle, weniger wohl das serologische Stadium des Falles, wie *Müller* und *Gross* anzunehmen geneigt sind.

Zur Beurteilung sind einigermaßen zuverlässig nur Dunkelfeldpräparate und dabei ein regelmäßiges Auszählen von mindestens 100 Gesichtsfeldern.

Was die Rückbildung der klinischen Erscheinungen anlangt, so bleibt man bei den einzelnen Arbeiten oft im unklaren, welches Stadium der Abheilung gemeint ist, ob die klinischen Erscheinungen sich nur mit Epithel überzogen haben, ob sie im wesentlichen zurückgebildet oder die Infiltrate restlos aufgesaugt sind. Erfahrungsgemäß zeigen gerade die Infiltrationen des Schankers und die Drüsenschwellungen nur recht langsame Beeinflussung bei jeder intravenösen Behandlung.

Es wären genauere Angaben erforderlich, als man sie für gewöhnlich in den Arbeiten findet. Gerade bei der Beurteilung über das Schwinden der klinischen Erscheinungen spielt die subjektive Auffassung eine nicht unwesentliche Rolle. Wie anders ist es sonst zu erklären, daß verschiedene Beobachter bei Benutzung desselben Mittels, derselben Menge, desselben Krankheitszustandes eine „hervorragend schnelle“, andere eine „langsame“ Beeinflussung der klinischen Erscheinungen gesehen haben?

Bei der Beurteilung der serologischen Ergebnisse, insbesondere unter Zugrundelegung der Wa.R., werden sich auch ver-

schiedene Ergebnisse bei verschiedenen Arbeiten zeigen müssen, je nach der Methode, nach der die Wa.R. angestellt worden ist. Es wäre anzugeben, ob die Wa.R. nach der ursprünglichen Methode oder nach der *Sternschen* oder einer anderen Abänderungsart ausgeführt worden ist, mit welchen Serumverdünnungen, mit welchen Extrakten usw.

Einigermaßen zuverlässige Angaben über die Dauerwirkung sind immer erst nach Jahren möglich und müssen sich vor allem auf ausreichende Nachuntersuchungen stützen. Einen unmittelbaren Wert haben sie nur, wenn eine größere Anzahl von Fällen bearbeitet ist. Aus 20 bis 30 Fällen bei einer Nachbeobachtung von einem halben bis einem Jahr kann man alles mögliche beweisen. Hinzu kommt, daß bei der Beurteilung verschiedener Behandlungsarten nebeneinander nur Fälle des gleichen Stadiums und des gleichen Behandlungsmaßes verglichen werden dürfen. Nur solche ausführliche Zusammenstellungen und Vergleiche können Anspruch auf wissenschaftliche Bewertung erheben.

Wenn wir trotz dieser Ausstellungen diese Punkte als Richtlinien auch bei der Beurteilung der einzeitigen Hg-Salvarsanbehandlung beibehalten, so geschieht es deshalb, weil wir zur Beurteilung der Wirkungsweise am Menschen vorläufig noch nichts besseres haben. Immerhin müssen wir uns der Fehlerquellen bewußt bleiben.

a) Die augenblickliche Wirkung auf die Spirochäten.

Bei der Sublimatsalvarsanbehandlung sah *Hagitte* durchschnittlich nach 12 bis 13 Stunden nach der ersten Einspritzung (0.45 N.S. + 0.02 Hg Cl₂) bei wassermannegativen Schankern keine Spirochäten mehr, *Schmidt* fand nach dieser Zeit bei Schankern und Papeln noch immer Spirochäten, dabei eine Zunahme in den ersten Stunden nach der Einspritzung, eine Beobachtung, die nach *Frei* u. a. auch auf gewisse Salvarsangaben zutrifft. Bei den *Zirnschen* Fällen waren sie nach 24 Stunden verschwunden. Wieder andere (*Eicke* und *Rose*, *Fischl* und *Schnepp*, *Gutmann* u. a.) bemerkten nach 24 Stunden eine starke Verminderung, nach der zweiten Einspritzung erst ein völliges Verschwinden, die Höhe der Einzelgaben fehlen.

Silberstein macht genauere Angaben: Nach einer Anfangsgabe von 0.2 N.S. + 0.015 Hg Cl₂ fanden sich nach 4, 6 und 10 Stunden noch in allen Präparaten lebende Spirochäten, nach 24 Stunden noch in 30%, nach 48 und 72 Stunden noch in 20%, nach 96 in 10%, nach 120 Stunden waren sie in keinem Falle mehr nachweisbar. Nach einer Anfangsgabe von 0.3 N.S. + 0.02 Hg Cl₂ fanden sie sich nach 4 bis 6 Stunden noch in allen Präparaten, nach 10 Stunden noch in 90%, nach 24 Stunden in 50%, nach 48 Stunden in 10%, nach 72 Stunden in 0%.

Unsere eigenen Erfahrungen decken sich mit denen von *Rubin* und *v. Szentkirályi* insofern, als kein Unterschied besteht bezüglich des Verschwindens der Spirochäten bei reiner N.S.-Behandlung und bei Sublimat-Salvarsanbehandlung. *Kiehne* allerdings behauptet, die Spirochäten gingen

schneller zugrunde, wenn man beide Mittel gemischt verabreichte, als wenn man sie nacheinander gäbe.

In den Leistendrüssen waren bei *Fischl* und *Schnepp* (sechs Fälle) die Spirochäten nach 24 Stunden nach der zweiten Einspritzung nicht mehr vorhanden.

Bei der *Novasurol-Salvarsanbehandlung* stimmen die zeitlichen Angaben über das Verschwinden der oberflächlichen Spirochäten meist ebenfalls darin überein, daß nach 24 Stunden keine mehr im Reizserum zu sehen sind (*Mauelshagen* und *Stempel*, *Schmalz*, *Vill* und *Schmitt* u.a.). Nach *Markert* waren sie in der Regel nach der ersten Einspritzung, also nach etwa ein bis vier Tagen, in wenigen Fällen erst nach der zweiten Einspritzung, also nach zwei bis sechs Tagen, zugrunde gegangen.

Bei der *Cyarsal-Salvarsanbehandlung* sind die Spirochäten nach *Klipstein* teilweise schon nach zehn Stunden nicht mehr anzutreffen, bis auf einen Fall, der ungenügend mit Hg anbehandelt war. Nach *Oelze* und nach Frau *Oelze-Rheinboldt* dagegen erscheint die Entfernung der oberflächlichen Spirochäten gegenüber reinen Salvarsangaben verlängert und die dabei auftretenden individuellen Verschiedenheiten bemerkenswert.

Bei den *Embarin-Salvarsangemischen* waren nach *Klipsteins* Beobachtungen nach anfänglicher Vermehrung nach 24 Stunden keine Spirochäten mehr nachweisbar.

Diese Unterschiede in den Einzelheiten hängen wohl, wie schon oben betont, mit der verschiedenen Höhe der ersten Salvarsangabe zusammen, vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade mit der „chemotherapeutischen Aktivierung“ im Sinne *Kolles* (siehe Abschnitt III, S. 725) oder mit oberflächlicherem oder genauerem Untersuchen.

b) Die augenblickliche Wirkung auf die klinischen und serologischen Erscheinungen.

Mit den Hg-Salvarsangemischen sind wohl schon sämtliche Erscheinungsformen der Syphilis behandelt worden. Von der Syphilis congenita an (*Kaeckell*, *Kloepffel*, *Kundratitz*, *Lenzmann*, *Tollenz* u. a.; *Grüneberg* hat es nur vorgeschlagen) über alle Formen der erworbenen Syphilis bis zu den Herzkrankheiten auf syphilitischer Grundlage (*Winkler*), der Hirnsyphilis (*Hammerstein*, *Weigeldt* u. a.), der Tabes (*Dreyfus*, *Sicilia* u. a.) und wohl auch der Paralyse (*Benedek* und *v. Thurzó*).

Die Wirkung der Sublimat-Salvarsangemische kennzeichnet *Linser* in seiner ersten Veröffentlichung mit folgenden Worten: „Die manifesten Erscheinungen der Syphilis verschwinden darauf rapid*), besser als nach sonstigen Kombinationsmethoden“. Gemeint sind mit diesen klinischen Erscheinungen vor allen Dingen frühsyphilitische.

Dieser Ansicht sind auch *Fischl* und *Schnepp*, *v. Pezold*, *Schmidt*, *Tollenz*, *Zirn* u. a.

*) Im Original gesperrt gedruckt.

Eine im großen und ganzen gute augenblickliche Beeinflussung, die vielleicht jener der zweizeitig kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung gleichzustellen ist, wird von *Bruck*, *Eicke* und *Rose*, *Gutmann*, *Holzhäuser*, *Nardelli*, *Schönfeld* und manchen anderen zugegeben.

Die Rückbildung der klinischen Erscheinungen tritt durchschnittlich nach zwei bis fünf Einspritzungen ein. Am schnellsten verschwinden die Schleimhauterscheinungen, Papeln an der Haut können sich unter Umständen erst nach sieben bis zehn Einspritzungen zurückbilden. Die Überhäutung der erodierten Primäraffekte und nässenden Papeln tritt rasch ein, die Infiltration jedoch bleibt hartnäckiger bestehen, oft bis nach Beendigung der ersten Kur.

Drüsenanschwellungen gehen langsam zurück, das betonen *Gutmann*, *Schönfeld*, *Stein* u. a., im Gegensatz zu *Zirn* und *Hagitte*, jener sah sie schon nach drei (!) Einspritzungen verschwinden, dieser bemerkte bei 20 von 60 Fällen „von manifester Scleradenitis eine wesentliche Verkleinerung, in 65% der Fälle fast bis zur Norm“.

W. Kloeppe konnte bei 503 Fällen von Syphilis jeden Stadiums einschließlich Syphilis congenita eine Bilirubinämie auf spezifischer Grundlage, die vor der Kur bestand durch eine allerdings recht kräftige Sublimat-N.S.-Behandlung gut beeinflussen.

Gewiß gibt es auch hier unter Fällen von Frühsyphilis, die in der Regel gut ansprechen, einmal völlige Versager. Ich erinnere an die mißlungene Abortivkur von *Memmesheimer* (Fall 1), ein Fall, der nach vier Wochen eine schwere Syphilis ulcerosa bekommt. Angaben über die Höhe der Einzelgaben fehlen aber!

Die augenblickliche Wirkung auf die Wassermannsche Reaktion ist nach *Linser* eine recht gute. Er kennt (1919) „kaum ein paar Fälle, bei denen nach einer vollständigen Kur die Wassermannsche Reaktion nicht dauernd negativ geworden wäre“. So günstige Ergebnisse haben *Ebel*, *Eicke* und *Rose*, *Gutmann*, *v. Pezold*, *Rothman*, *Silberstein* nicht gehabt, trotzdem ihr Material ähnlich und so bis zu einem gewissen Grade vergleichbar war.

Bei *Brann* findet sich folgende Zusammenstellung:

Wa.R. am Ende der 1. *Linser*-Kur bei Lues I seropositiv.

	Negativ	Gebessert	Positiv
<i>Gutmann</i>	36·5%	45·5 %	18%
<i>Zirn</i>	76·0%	10 %	14%
<i>Brann</i>	60·0%	28 %	12%

Wa.R. am Ende der 1. *Linser*-Kur bei Wa.R. positiven Fällen (Lues I und II):

	Negativ	Gebessert	Positiv
<i>Gutmann</i>	26·6%	34·3 %	38·9 %
<i>Zirn</i>	66 %	17·5 %	16·5 %
<i>Brann</i>	44·9%	19·05%	36·05%
<i>Bruck</i> und <i>Becher</i> bei N.S.-Novasurol . . .	82·8%	6·9 %	6·9 %

Bei den Novasurol-N.S.- oder S.S.- oder N.S.S.-Gemischen ist von der klinischen Wirkung auf die Frühererscheinungen dasselbe zu sagen wie von den Sublimat-N.S.-Gemischen. Sie ist für gewöhnlich rasch und schnell (*Bär, Bruck und Becher, Bennigson, Gutmann, Krebs, Markert, Reines, Schönfeld, Vill und Schmitt* u. a.), nach *Duhot* aber nicht schneller als bei reiner N.S.S.-Behandlung, nach *Schmalz* schneller als bei der alleinigen N.S.-Behandlung.

Über ein Zurückbleiben der Infiltrationen bei den Novasurol-N.S.-Gemischen nach Schanker und Papeln berichten *Markert, Schönfeld* u. a. Langsames Verschwinden der Drüsen-schwellung auch bei den Novasurol-S.S.Mischungen sehen *Bär, Gutmann, Markert, Schönfeld, Vill und Schmitt, Zieler* u. a., *Schmalz* sieht diese „prompt“ schwinden.

Auch hier gibt es Versager, die aus dem Rahmen des Gewöhnlichen vollkommen herausfallen, wie unsere folgende Beobachtung lehrt.

G. Erich, 22 Jahre, Schlosser. Angeblicher Tag der Ansteckung: 25. November 1922. Zugang am 14. Dezember 1922: Syphilis I, mehrfache harte Schanker an der Kranzfurche und an der Vorhaut, geringe Leisten-drüsen-schwellung.

Erste Kur vom 14. Dezember 1922 bis 26. Januar 1923. S.S. 2'35 g + 25 cm³ Novasurol (zehn Einspritzungen), N.S.S. 0'8 g (zwei Einspritzungen). Wa.R. am 14. und 23. Dezember und 5. Januar 1923 negativ, S.G.R., D.M. sechsmal negativ (14., 23. Dezember 1922, 5., 9., 19., 26. Januar 1923).

Zweite Kur: 27. Februar 1923 bis 7. April 1923. Noch geringe Leisten-drüsen-schwellungen. S.S. 2'65 g + 10'5 cm³ Novasurol (elf Einspritzungen), N.S.S. 0'3 (eine Einspritzung), Wa.R. negativ am 27. Februar, 7. April und 8. Mai 1923.

Erscheint am 6. Juli 1923 wieder, nachdem er seit vier Wochen Schmerzen am rechten Schienbein gehabt und in chirurgischer Behandlung gewesen war. Wa.R. positiv. 14. Juli 1923. Papeln in der Kranzfurche, makulöses Exanthem, Spiro-chäten ++. Abheilung unter N.S.S. und 40%igem Ol. calomel.

Serologisch zeigt es sich bei den Novasurol-N.S.-Gemischen, daß die Wa.R. bei den meisten Fällen von Frühsyphilis in der zweiten Hälfte der ersten Kur etwa nach sieben bis acht Einspritzungen negativ wurde, ein früherer Umschlag, etwa nach vier bis fünf Einspritzungen, ist bei allgemeiner Syphilis sehr selten. Es gibt aber auch eine ganze Reihe von Fällen, bei denen die Wa.R. am Ende der Kur nach 12 bis 14 Einspritzungen noch nicht negativ geworden war. Sie wird es dann meist nach Abschluß der Behandlung. Bei älteren Syphilisfällen dagegen sowie bei der Syphilis congenita und beim dritten Stadium blieb die Wa.R. meist dauernd unbeeinflußt. Das sind unsere Erfahrungen, die wohl auch von anderen (*Bär, Bruhns und Blümener, Gutmann, Krebs, Markert, Vill und Schmitt* u. a.) im wesentlichen geteilt werden.

Über die Verhältnisse in der Rückenmarksflüssigkeit vor, während und nach der Behandlung finden sich nur bei *Mohrmann, Vill und Schmitt* Angaben, die für die Novasurol-S.S.-Mischung dahin lauten,

daß die Ergebnisse nicht von dem sonst Bekannten abweichen, d. h. bei ausreichender Behandlung keine Provokation und Abheilen von bestehenden Veränderungen bei Fröhysphilis durch die Behandlung.

Nicht wegen einer mangelnden Wirkung der Sublimat- und Novasurol-Salvarsangemische, sondern wegen ihrer mangelnden Durchsichtigkeit war von *Oelze* das *Cyarsal* eingeföhrt worden.

Bei dessen Mischung mit N.S. bleibt (s. S. 707) die gelbe Salvarsanfarbe erhalten und die Mischung soweit durchsichtig, daß man das Einströmen des Blutes gut erkennen kann. Dasselbe in dieser Beziehung leistete uns auch das Hg-Präparat 2073 der Höchster Farbwerke, vorm. *Meister, Lucius und Brüning*. Es ist aber später gar nicht im Handel erschienen.

Die augenblickliche Wirkung der *Cyarsal*-N.S.-Gemische ist ebenfalls keine schlechte gewesen (*Abimélech*, *Boas* und *Pontoppidan*, *Galewsky*, *Hübner*, *Kall*, *Knebel*, *Lever*, *Lion*, *Mentberger*, *Metzner*, *Morath*, *Oelze*, *Salomon*, *Sternthal* u. a.).

Nach *Laband* heilten allerdings die klinischen Erscheinungen nicht so schnell ab, als nach Novasurol-N.S.-Kuren. Das stimmt mit unseren Erfahrungen überein. Auch *Hess* scheint Ähnliches beobachtet zu haben. *Gutmann* hält die augenblickliche Wirkung für gleichwertig, *Nagel* findet sie langsamer als bei der zweizeitigen Hg-Salvarsanbehandlung.

Serologisch waren bei 119 Fällen früher seropositiver Syphilis von *Bruhns* und *Blümener* 95 = 79·8% unter der Kur negativ geworden. *Gutmann* erlebte 11·8% refraktäre Fälle am Ende der ersten Kur, *Nagel* 3·6%, bei in gleicher Weise mit Salicyl-Quecksilber und Salvarsan behandelten nur 15·3%. *Hübner* suchte ein schnelleres Umschlagen der WaR. durch gleichzeitige Schmierseifeneinreibungen des Körpers zu erreichen.

Für weitere Mischungen von Hg und Salvarsan bestand eigentlich kein Bedürfnis. Trotzdem ist von *Herbeck* noch das ursprünglich schon von *Linser* angegebene, aber wieder verlassene Embarin zur Mischung empfohlen worden. Diese Mischung zeigt ebenfalls eine graugrüne Farbe und von allen die größte Ausflockung, die sich durch starkes Knirschen des Stempels in der Spritze äußerlich verrät. Die Ergebnisse (*Abimélech*, *Herbeck*, *Klipstein*, *Loeb*, *Neuendorff* u. a.) auf klinische und serologische Erscheinungen weichen von denen der anderen Gemische nicht nennenswert ab.

Hg-Salvarsangemische mit von vornherein kolloidalem Hg (Firma *Klopfer*, Dresden) benutzte *Tollenz* (8%ige Lösung) mit gutem Erfolge, *Laband* mit ungenügendem. Auch *Markert*, *Rothman*, *Zieler* haben nicht den Eindruck, daß diese Mischungen besondere Vorteile bieten.

Im Rahmen dieser Feststellungen bewegen sich außer der ablehnenden Haltung von *Friedländer* und der vorsichtigen von *Jadassohn* im großen und ganzen für die HgCl₂-Gemische die Beobachtungen von *Krott*, *Lukasiewicz*, *Negoescu* und *Manlin*, *Morini*, *Sglimbea* und *Voinel*, *Wainstein* und *Golossowker*, *Zeller*, *Zimmern* u. a.; für die Novasurol-N.-S.-Gemische von *Antoni*, *Appel*, *Bab*, *Biederstedt*, *Hess*, *Krebs*, *Klopfer*, *Mühlens*, *Schiller*, *Weber* u. a.; für die *Cyarsal*-N.S.-Gemische jene von *Carabellese*, *Gent*, *Lennartz*, *Löwenberg*, *Neuendorff*, *Salomon Wolff* u. a.

Alles in allem ist bei sämtlichen Hg-Salvarsangemischen die Wirkung auf das Verschwinden der

oberflächlichen Spirochäten, die augenblickliche klinische und serologische Beeinflussung bei Fällen von Frühsyphilis, vorausgesetzt, daß genügend Salvarsan gegeben wird, eine gute, wenn sie auch nicht jene der einzeitigen Salvarsanbehandlung oder die der zweizeitigen Hg-Salvarsanbehandlung bei diesen Syphilisformen überragt.

c) *Die Dauerwirkung in serologischer und klinischer Beziehung.*

Bei der Sublimat-Salvarsanbehandlung wurden gelegentlich einige Monate nach einer Kur serologische Rückfälle von *Bruck*, *Silberstein*, *Tollenz* u. a. gesehen.

Eine ausführlichere Zusammenstellung über die Dauerwirkung (drei Jahre Beobachtungszeit) stammt von *E. Schmidt* aus der *Linser*-schen Klinik.

Sie besagt, daß von mit einer bis zu sechs Kuren behandelten 267 seropositiven Fällen 240 = 89·8% negativ wurden, 22 = 8·2% trotz vier bis sechs Kuren positiv blieben und 5 = 1·8% serologische Rückfälle aufwiesen.

Ebel (zweieinhalb Jahre Beobachtungszeit) fand ebenfalls bei 267 Fällen 69 klinische und serologische Rückfälle = 25·8%, 194 Fälle ohne Rückfälle = 72·7%. Die 69 Rückfälle zerfallen in 31 serologische, in 31 serologische und klinische (Wa.R. +, Spirochäten +) und in 7 klinische (Wa.R. negativ, Spirochäten +). Ein Teil dieser Fälle ist weniger behandelt als jener von *Schmidt*.

Brann (zweieinviertel Jahr? Beobachtungszeit) gibt bei 327 Fällen, die mindestens mit einer Kur, vielfach mit mehreren behandelt waren, die Zahl der klinischen Rückfälle auf 11 = 3·3% an, bei 150 Fällen (46·9%) blieb die Wa.R. nach einer oder mehreren Kuren positiv oder schwach positiv.

Über Neuansteckungen berichtet *Schmidt* nach je einem Fall von Primäraffekt und von Syphilis II nach einem bzw. eineinhalb Jahren, *Ebel* über vier, nach welchem Zeitraum ist nicht angegeben.

Demgegenüber ist bei den Novasurol-Salvarsangemischen noch keine über einen längeren Zeitraum sich erstreckende Zusammenstellung vorhanden.

Serologische ebenso wie klinische Rückfälle wurden des öfteren in den ersten Monaten nach einer abgeschlossenen Kur bei Frühsyphilis von *Bär*, *Bruhns* und *Blümener*, *Gutmann*, *Issel*, *Markert* u. a. gesehen.

Blümeners Zusammenstellung von 172 Fällen von frischer Syphilis, die nach den verschiedenen Behandlungsarten behandelt und am kürzesten drei Monate, zum Teil aber länger beobachtet worden waren, zeigt folgendes:

1. Novasurol-N.S. 21 Fälle, 20 bleiben negativ (14 nach 3 bis 4, 6 nach 5 bis 9 Monaten), ein serologischer Rückfall = 5%.

2. Novasurol-N.S.S. 37 Fälle, 32 bleiben negativ (25 nach 3 bis 4, 5 nach 5 bis 9, 2 nach 10 bis 12 Monaten). 5 Rückfälle nach 1 bis 4 Monaten, 2 im Blut, 3 klinisch = 13·5%.

3. Cyarsal-N.S. 58 Fälle, 24 bleiben negativ (21 nach 3 bis 4, 3 nach 5 bis 9 Monaten). 34 Rückfälle nach 1 bis 4 Monaten, 19 im Blut, 15 klinische = 59%!

4. Hg-Salicyl-N.S. 43 Fälle, 33 blieben negativ (31 nach 3 bis 4, 2 nach 5 bis 9 Monaten. 7 Rückfälle nach 1 bis 4 Monaten, 6 im Blut, einer an der Haut = 17.5%.

Wir sind noch nicht dazu gekommen, unsere Dauerbeobachtungen zusammenzustellen, es hat sich aber, soweit sich das bis jetzt übersehen läßt, gezeigt, daß bei einer älteren Syphilis II, Syphilis latens und Syphilis III trotz zahlenmäßig ausreichenden Kuren eine Dauerwirkung, die jener der zweizeitig kombinierten Quecksilbersalvarsanbehandlung gleichkäme, nicht vorhanden ist. Erfahrungen, die auch von anderer Seite gemacht worden sind (*Evening*, *Hofmann* und *Mauelshagen*, *Markert*, *Mauelshagen* und *Stempel* u. a.).

Bei den Cyarsal-N.S.-Mischungen ist die Dauerwirkung auch bei Frühsyphilis nach fremden und eigenen Erfahrungen auffallend schlecht, die Rückfälle setzen zeitig ein. So fand *Nover* von 100 wieder zur Beobachtung gelangten Fällen 80 mit entweder klinischen oder serologischen Rückfällen. *Rothman* erlebte bei 136, deren Kur nicht länger als ein halbes Jahr zurücklag, 22.8% serologische und klinische Rückfälle. Über schlechte Dauerwirkung berichten ferner *Evening*, *Galewsky*, *Hayn*, *Nagel*, *Memmesheimer*, *Blümener* (siehe oben) u. a.

Leider hat sich *Oelze* bis heute noch nicht über die Gesamtergebnisse geäußert, bis zum Jänner 1922, das wäre etwa ein Jahr nach Einführung der Behandlung, hielten sich die „Rezidive in mäßigen Grenzen“.

Über die Embarin-N.S.-Gemische liegen noch keine größeren Dauerbeobachtungen vor.

So viel läßt sich heute mit Sicherheit erkennen: Die Dauerwirkung, besonders bei älterer Syphilis II oder älterer Syphilis latens mit positiver Wa.R. ist keine große. Hier leistet eine gutausgeführte zweizeitig kombinierte Behandlung mehr. Befriedigender ist die Dauerwirkung scheinbar bei Abortivkuren und frischer Frühsyphilis, wenn auch hier bei zureichendem Behandlungsmaß Versager vorkommen können. Am wenigsten befriedigend ist die Cyarsal-N.S.-Behandlung.

Die Sublimat-N.S.- und Novasurol-N.S.- bzw. S.S. bzw. N.S.S.-Gemische scheinen ziemlich Gleichwertiges zu leisten. Ihre weitere Anwendung bei Abortivkuren und frischer Syphilis erscheint gerechtfertigt, besonders unter Zuhilfenahme von ausreichenden Salvarsangaben.

II. Die Nebenwirkungen.

Wollte man über die Nebenwirkungen bei der einzeitigen Hg-Salvarsanbehandlung mit Hg-Salvarsangemischen sein Urteil in einem Satz zusammen-

fassen, so könnte man sagen: Die Nebenwirkungen bei den einzelnen Gemischen und auch bei der Gesamtheit der Gemische sind grundsätzlich keine anderen, als jene bei der intravenösen Salvarsanbehandlung der Syphilis im Verein mit einer ganz milden intravenösen oder intramuskulären Zuführung von leichtlöslichen Quecksilbersalzen.

Dem widerspricht nicht, daß sich im einzelnen geringere Unterschiede in der Verträglichkeit desselben Gemisches bei verschiedenen Personen und auch Unterschiede in der Verträglichkeit der verschiedenen Gemische bei derselben Person zeigen können.

Ich verweise zur Ergänzung auf das von *Meirowsky* und *Zinsser* bearbeitete Kapitel dieses Handbuches „Statistik der Salvarsan-nebenwirkungen und Todesfälle“ hin und begnüge mich hier, die bei den Gemischen mehr als beim Salvarsan hervortretenden Nebenwirkungen und die Todesfälle zu besprechen.

Als Nebenerscheinungen an der Einspritzungsstelle wären bei den Sublimat-Salvarsangemischen gelegentlich auftretende Thrombenbildung anzuführen (*Bruck* und *Becher*, v. *Pezold*, *Schönfeld* u. a.). *Schmalz* hat mitunter Venenverdickungen an der Einspritzungsstelle bei Novasurol-N.S.-Mischungen gesehen.

Von Allgemeinerscheinungen wird, wie beim Salvarsan, bei allen Gemischen vorzüglich nach der ersten Einspritzung eine Erhöhung der Körperwärme gesehen, als Begleiterscheinung können Kopfschmerzen sich einstellen (*Issel*, *Sternthal* u. a.).

Der angioneurotische Symptomenkomplex tritt gelegentlich ein (*Vill* und *Schmitt* u. a.), allerdings nicht häufig, nur *Lion* will ihn bei Cyarsal-N.S.-Gemischen häufiger gesehen haben.

Verstärkte menstruelle Blutungen erwähnen *Vill* und *Schmitt* u. a.

Nebenerscheinungen von seiten des Herzens und der Lunge wurden kaum gesehen.

Klipstein beschreibt allerdings bei zwei Kranken, die an Lungenschwindsucht litten, im Anschluß an eine Cyarsal-N.S.-Einspritzung leicht pneumonisch-blutfarbenen Auswurf, der nach zwei Tagen aufhörte. Wir selbst sahen im Anschluß an eine intramuskuläre Embarin-N.S.-Einspritzung eine einwandfreie Lungenembolie, vielleicht hat es sich bei *Klipstein* um Ähnliches gehandelt.

Als Nebenerscheinungen von seiten des Magens wird häufiger Erbrechen angegeben (*Eicke* und *Rose*, *Gutmann* u. v. a.). Durchfälle nach Novasurol-N.S. haben *Bär*, *Heymann* und *Fabian*, *Markert* u. a. gesehen, ebenso sind sie auch nach anderen Gemischen beschrieben worden.

Ein Abgehen von „Endoparasiten des Darmes“ bemerkte *Klipstein* nach Cyarsal-N.S. Er führt es auf die Salvarsanausscheidung durch den Darm zurück.

Da die Nebenerscheinungen von seiten der Leber in Form des Ikterus die Syphilidologen in den letzten Jahren besonders stark beschäftigt haben, hat man ihnen auch bei der Behandlung mit Hg-

Salvarsangemischen größere Aufmerksamkeit geschenkt. Wegen der Einzelheiten dieses Ikterus, sein Zustandekommen bzw. sein Verhältnis zur Syphilis und zur Behandlung sei auf den Abschnitt dieses Handbuches von *Zieler* und *Birnbaum*: „Exantheme und Ikterus im Verlaufe der Salvarsantherapie“ und auf die *Birnbaumsche* Habilitationsarbeit „Syphilis, Leber und Salvarsan“ verwiesen.

Bei Sublimat-N.S.-Mischungen gibt *v. Pezold* einen Ikterus bei 18 Fällen = 3% meist einige Wochen nach der Kur an, bei den Novasurrol-N.S.-Gemischen erwähnen ihn gelegentlich *Bär*, *Bruhns*, *Bruhns* und *Blümener*, *Blümener*, *Issel*, *Markert*, *Schönfeld* u. a., bei den Cyarsal-N.S.-Gemischen *Bruhns*, *Gutmann* (bei 298 Kranken 20mal), *Issel* (bei 188 Fällen einmal).

E. Hoffmann hat den Eindruck, den er durch die oben erwähnte Beobachtung *v. Pezolds* gestützt hält, „daß nach der Mischspritzenbehandlung Ikterus wohl häufiger auftritt“.

Kloppels Erfahrungen mit Sublimat-Salvarsangemischen stehen dem geradezu entgegen (s. S. 713), ebenso die *Markerts*.

An akuter gelber Leberatrophie starb ein Fall von *Gutmann*.

Wie sonst in der Salvarsanliteratur, so trifft man auch hier auf große Unterschiede in der Häufigkeit der Gelbsuchtfälle, besonders beim sogenannten „Spätikterus“ (*Gutmann* 10%, *Markert* 0.5%), vielleicht ein Zeichen dafür, daß dieser Spätikterus nach Salvarsan und nach Hg-Salvarsangemischen mit diesen Behandlungsarten als solchen wenig oder gar nichts zu tun hat.

Eiweißausscheidung im Urin kommt auch des öfteren vor bei allen Gemischen, doch ist diese im allgemeinen leichter Art. Wesentliche Nierenbestandteile oder Zylinder werden fast nie gefunden, im Gegensatz zur Wismut- und zu einer kräftigen intramuskulären Hg-Behandlung.

Nebenerscheinungen am peripheren Nervensystem, wie Kribbeln in den Handtellern und Fußsohlen, Brennen am harten Gaumen und an der Zungenspitze (*Vill* und *Schmitt*) sind selten.

Einen etwas größeren Raum beanspruchen die Geruchs- und Geschmacksstörungen bei der einzeitigen Hg-Salvarsanbehandlung. Man kann bei intravenöser Zuführung von ganz verschiedenen Mitteln unter Umständen Störungen von seiten der Geruchs- und Geschmacksnerven wahrnehmen, Störungen, die während oder unmittelbar nach der Einspritzung auftretend, längere Zeit anhalten können.

So berichtet z. B. *Renard* nach intravenöser Zuführung von Quecksilbercyanür, daß der Kranke häufig einen Geruch nach bitteren Mandeln verspürte.

Schönfeld hat bei intravenöser Zuführung von Trypa- und Argoflavin, besonders in höheren Gaben, einen „Schnapsgeschmack“ oder ein „Brennen im Halse“ von seiten der Kranken angegeben bekommen. *Mayer* führt nach intravenöser Zuführung von Brechweinstein einen „metal-

lischen Geschmack“ im Munde an. Nach Salvarsan ist die Angabe eines „Äther-“ oder ähnlichen Geschmackes nicht gerade häufig (*Forchheimer, Grahn, Kraupa-Runk, Kuznitsky* und *Fuchs, Neisser, Pinkus, Stühmer* u. a.), dagegen wird beiden Hg-Salvarsangemischen, und zwar bei allen mit ziemlicher Häufigkeit über Geschmacksstörungen berichtet.

„Widerlicher Geschmack“ (*v. Pezold*) bei Sublimat-N.S.-Gemischen, „jauchiger Geschmack“, „Geschmack nach frischem Blut“ (*Schmalz*), „faulig“ (*Issel*) bei Novasurol-N.S.-Gemischen, „unangenehm“ bei S.S.-Novasurol; nach „verbranntem Gummi“ bei Cyarsal-N.S.; „süßlich-bitter“ bei Embarin-N.S.-Mischungen und ähnlich lauten die Angaben.

Bei den Cyarsal-Salvarsan-Gemischen macht *Klipstein* noch auf einen Geruch nach „bitteren Mandeln“ aufmerksam.

Die Störungen können so stark sein, daß sie besonders bei neuropathischen Menschen zum Erbrechen führen. Sie halten mitunter bis zu 24 Stunden an, treten während oder kurz nach der Einspritzung auf und gehen für gewöhnlich bald vorüber. Das Eigentümliche dabei ist, daß diese Geschmacksstörungen nicht näher beschrieben werden können bzw. daß die Beschreibungen weit auseinandergehen. Diese Störungen treten manchmal erst unter der Kur auf, können aber schon von Anfang an vorhanden sein.

Worauf diese Störungen im einzelnen zurückzuführen sind, das entzieht sich vorläufig noch unserer Erklärung. Sie müssen wohl mit den eingetretenen chemischen Umsetzungen in den Gemischen in irgendeinem Zusammenhange stehen und diese müssen auf dem Wege über die Blutbahn auf die den Geschmack bzw. Geruch vermittelnden Nervenendigungen einen Reiz ausüben. Die Verteilung eines intravenös eingeführten Mittels an der Haut und an der Schleimhaut des Mundes kann man recht gut bei Zuführung von etwa 20 cm³ 8%iger Uraninlösung, wie ich es in meiner in der Dermatologischen Zeitschrift 1924, Band XL erschienenen Arbeit beschrieben habe, verfolgen. Hier wird schon während der Einspritzung die Umgebung der Papillae circumvallatae gelblich verfärbt.

Für gewöhnlich rufen weder die Hg-Präparate noch die Salvarsanpräparate, einzeln intravenös eingespritzt, derartige Geschmacksstörungen hervor. Beim Salvarsan ist es höchstens (s. o.) einmal ein Äthergeschmack, bei den Hg-Präparaten unter Umständen ein „metallischer“ Geschmack.

Die Geruchsstörungen bei den Cyarsal-Salvarsangemischen nach „bitteren Mandeln“, wie sie *Klipstein* beobachtet hat, sind wohl im Hinblick auf *Renards* Beobachtungen bei Quecksilbercyanür auf den Cyananteil des Quecksilbers zurückzuführen.

Kuznitsky und *Fuchs* bemerken für die Geruchsempfindungen bei Salvarsan, daß diese sich durch vorherige Adrenalingaben manchmal ganz verhüten, oft jedenfalls gut beeinflussen ließen.

Man kann alle diese Geruchs- und Geschmacksstörungen herabsetzen durch Zuhalten der Nase oder durch Ablenken des Kranken (Rauchen lassen).

Die geschilderten Störungen sind ziemlich kennzeichnend für die Hg-Salvarsangemische, aber nicht von

einer derartigen Bedeutung, daß sie durch ihre Stärke der allgemeinen Verwendung der Gemische hinderlich wären.

Als Ausdruck von Störungen am Zentralnervensystem traten gelegentlich Neurorezidive auf (*Brann* in 0·9%, *v. Pezold* in 1%), *Eicke* und *Rose* erwähnen einen Fall.

Bruhns hat ferner in der Berliner dermatologischen Gesellschaft (Sitzung vom 11. April 1921 und 12. Juni 1921) über zwei Kranke mit Hirn- und Rückenmarkerscheinungen, die beide gestorben sind, berichtet. Nach *Bruhns* ging Fall 1 an einer Hirnswellung zugrunde, die er auf das Salvarsan als solches zurückführt, und Fall 2 an einer syphilitischen Entartung des Rückenmarks.

Hier wären auch noch zwei Fälle (Fall 1 und 4 von den von *Maerz* unter dem Titel „Über eine durch Neosalvarsan ausgelöste ‚Grippeencephalitis‘ und drei weitere Salvarsanschädigungen“) zu nennen. Sie erhielten außer einer Spritze N.S. zwei Spritzen Hg Cl₂ N.S., so daß die Auslösung der Grippeencephalitis in dem einen Fall und der „soporöse“ Zustand des anderen Falles nicht ohne weiteres allein auf das Salvarsan als solches wird zurückgeführt werden können, sondern man auch an eine Mitwirkung des Hg Cl₂ denken muß.

An Haut und Schleimhaut sind ebenfalls Nebenerscheinungen beobachtet worden. So Hautausschläge, die meistens bald vorübergehen.

Eicke und *Rose* erwähnen allerdings eine schwere Hautentzündung bei einer Schwangeren im vierten Monat nach Novasurol-N.S.-Gemischen, *Nover* 7 Fälle von schwerster Dermatitis bei 400 Kranken nach Cyarsal-N.S.-Gemischen, ebenso *Memmesheimer* einen derartigen Fall. Zwei sogenannte „fixe“ Exantheme beschreibt *Gutmann*, das eine nach Sublimat-N.S., das andere nach Novasurol-N.S.

Andere Erscheinungen an der Haut, die vom Salvarsan her schon bekannt sind, wie Herpes simplex (*Gutmann*, *Vill* und *Schmitt*), Herpes zoster (*Gutmann*, eigene Beobachtung) sind selten.

Bezüglich der Schleimhaut wird von fast allen übereinstimmend die Seltenheit von Quecksilbernebenwirkungen in Form einer Zahnfleisch- oder Mundentzündung betont, *Rothman* weiß bei seinen Fällen Gegenteiliges zu berichten.

Nun zu den Todesfällen:

a) Sublimat-N.S.-Gemische.

Hier erwähnt *Zirn* beiläufig, daß ihm zwei tödlich verlaufene Fälle von Encephalitis haemorrhagica bei der Anwendung zu starker Gaben „infolge von forcierter Behandlung“ bekannt geworden wären, die also scheinbar von anderer Seite beobachtet worden sind. Bei der Wichtigkeit derartiger Fälle ist es immerhin erforderlich, sie etwas eingehender zu bringen oder den Beobachter zur Veröffentlichung zu veranlassen.

v. Pezolds Fall ist folgender:

Anita H., 25 Jahre, P. p., Mai 1920 breite Condylome, positive Wa.R. Erste Kur: N.S. 3·9 g, Wa.R. negativ, desgleichen noch im September 1920. 4. November 1920 Roseola und Wa.R. ++. Sie erhält 0·45; 0·6; 0·6; 0·3; 0·45 N.S. + je 1 cm³

einer 1%igen Hg Cl_2 -Lösung intravenös. Nach den Spritzen leichte Steigerung der Körperwärme, Kopfschmerzen und Übelkeit. Nach der fünften Spritze Schwellung der Augenlider und der Oberlippe, juckende Urticariaquaddeln, kein Durchfall, kein Eiweiß. Wa.R. negativ. Links Facialis- und Abducensparese, Doppeltsehen, Sehschärfe links herabgesetzt. Lumbalpunktion wurde verweigert.

Nach drei Wochen Abheilung der Erscheinungen, die Kranke ging auf Urlaub. Rückfall der Urticaria, Doppeltsehen, Erbrechen und Fieber, nochmalige Krankenhausaufnahme. Wiederauftreten einer fortschreitenden Facialisparese, Eiweiß in Spuren. 21. Jänner 1921 Tod an hypostatischer Pneumonie.

Die Sektion ergab „außer den Lungenerscheinungen Schwellung und Trübung beider Nieren, Hirnswellung mit Abplattung der Hirnwindungen mittleren Grades, Hydrops, Anasarka, Fettleber, hypertrophischen weichen Milztumor“. „Histologisch fanden sich periarterielle Infiltrate in Nieren und Leber und perivaskuläre Infiltrationen an den Gefäßen der Großhirnrinde“.

v. Pezold schreibt zu diesem Falle folgendes: „In diesem tödlich verlaufenden Falle scheint es sich bei Berücksichtigung der Gehirnerscheinungen, der Sehstörungen, der Urticaria, der Leber- und Nierenschädigungen um eine toxische Schädigung durch die Behandlung zu handeln. Das Fehlen von Stomatitis, Enteritis, erheblicher Albuminurie spricht gegen Quecksilberschädigung, der Gehirnbefund für Salvarsanschädigung. Ich möchte daher diesen Todesfall nicht als *Linser*-Tod bezeichnen.“

Der Fall 2 von *Maerz* ist folgender:

A. K., 26 Jahre, Schreibgehilfin, 79 Pfund! Syphilis II, breite Condylome, Ansteckung vor einem Vierteljahr.

29. Mai 1922: Erste N.-S.-Einspritzung 0.15; Körperwärme 38¹.

1. Juni 1922: Zweite N.S.-Einspritzung 0.3 + 0.01 Hg Cl_2 .

6. Juni 1922: Dritte N.S.-Einspritzung 0.45 + 0.01 Hg Cl_2 ; Körperwärme 38²; Gewicht 83 Pfund.

7. Juni 1922: Befinden normal.

8. Juni 1922: Kopfschmerzen über dem rechten Auge, Austrittsstelle von V_1 druckempfindlich.

9. Juni 1922: In der vorhergehenden Nacht Unruhe, Benommenheit, jetzt völlige Teilnahmslosigkeit, Bewußtlosigkeit, 2 Uhr Tod.

Sektion: Encephalitis haemorrhagica, Hypoplasie der großen Gefäße, Umfang von Pulmonalis und Aorta nur 5.5 cm.

b) *Novasurol-Salvarsangemische*.

Der Vollständigkeit halber sei auf die beiden Fälle von *Bruhns* (S. 721) hier verwiesen.

Gutmann verlor einen Kranken an akuter gelber Leberatrophie (s. S. 719). Genauer ist bisher über den Fall noch nicht mitgeteilt.

Issel hat zwei Todesfälle veröffentlicht, von denen der eine früher schon von *Neustadt* mitgeteilt worden war. Es handelt sich bei Fall 1 um eine Kranke, die mit einer schon bestehenden Gelbsucht ins Krankenhaus aufgenommen wurde, dort starb, und bei der Leichenöffnung das Bild der akuten gelben Leberatrophie zeigte. Nach der Angabe von *Issel* soll dieser Fall schon veröffentlicht sein, er geht deshalb nicht näher darauf ein.

Der andere Fall betrifft eine jüngere Schwangere. Ihre Krankengeschichte ist nach *Neustadt* (Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 23, S. 808, innere Abteilung des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain zu Berlin) auszugsweise folgende: 19 Jahre altes Mädchen, Gravidität siebenter Monat. Wa.R. stark positiv. 8. Jänner 2 cm^3 Novasurol, ohne Beschwerden. 11. Jänner 2 cm^3 Novasurol + 0.3 N.S. , 18. Jänner 2 cm^3 Novasurol + 0.3 N.S. , abends 38° , Kopfschmerzen. 19. Jänner Wohlbefinden, Urin frei von Eiweiß und Zucker. 20. Jänner vormittags aus Wohlbefinden heraus plötzlich Anfälle klonisch-tonischer Krämpfe. 21. Jänner spontanes Einsetzen der Fehlgeburt. 22. Jänner im Koma Exitus letalis.

Dieselbe Krankengeschichte ist nach *Issel* (Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 48, S. 1462, Ostkrankenhaus Berlin): 20jährige Patientin, Gravidität siebenter Monat. „Beginn der antihuetischen Behandlung mit 1 cm^3 Novasurol intravenös“, 37.8° , „am dritten Tag darnach $0.15\text{ Neosalvarsan} + 1\text{ cm}^3$ Novasurol“, keine Temperatur. Subjektives Wohlbefinden. „Am vierten Tag darnach $0.3\text{ Neosalvarsan} + 2\text{ cm}^3$ Novasurol.“ Keine Beschwerden. „Am vierten Tag darnach dieselbe Dosis. Abends Temperatur 38.2° “, „Am folgenden Tag wieder normales Befinden, abends keine Temperatur.“ „Am folgenden Tag während der Visite eklamptischer Anfall mit sofortigem Koma.“

Bei *Neustadt* handelte es sich um ein 19jähriges Mädchen, bei *Issel* um ein 20jähriges Mädchen, bei *Neustadt* erhält sie 6 cm^3 Novasurol in drei Einspritzungen und 0.6 N.S. in zwei Einspritzungen, bei *Issel* 6.5 cm^3 Novasurol und 0.75 N.S. in drei Einspritzungen.

Es ist natürlich zu verlangen, daß gerade bei solchen wichtigen Fällen auch die Art und das Maß der Behandlung, wenn man diese für den Ausgang verantwortlich macht, genau angegeben werden.

Die Sektion (Prof. *L. Pick*) zeigte „Bronchopneumonie im linken Unterlappen, multiple Blutungen im Gehirn. Die Hämorrhagien saßen nicht wie sonst oft symmetrisch in den großen Ganglien, sondern waren hauptsächlich in den weißen Marklagern, insbesondere hinten lokalisiert. Die Vena magna Galeni war frei, nicht thrombosiert“. Außer dieser „Encephalitis haemorrhagica“ fand sich eine schwere parenchymatöse Degeneration der Nieren.

Neustadt nimmt zur Todesursache mit folgenden Worten Stellung: „Die schwere Nephrose mit ausgedehntestem feinkörnigen fettigen Zerfall ist durch die Einwirkung der Quecksilberkomponente auf die zu Schädigungen besonders disponierte Niere einer Schwangeren entstanden. Dafür spricht die akute Anurie. Als Folge davon Retention des Salvarsans und toxische Wirkung auf das Zentralnervensystem.“

Issel läßt sich über die inneren Zusammenhänge nicht weiter aus.

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung dieser neun Fälle (*Bruhns* 2, *Gutmann* 1, *Issel* 1, *Maerz* 1, *Neustadt-Issel* 1, *v. Pezold* 1, *Zirn* 2) scheiden jene für eine eingehende Beurteilung von vornherein aus, bei denen sich keine näheren Angaben finden, so der Fall von *Gutmann*, *Issel* (Fall 1) und die beiden Fälle von *Zirn*. Zwei von diesen vier Fällen gingen an einer akuten gelben Leberatrophie zugrunde, einem Krankheitsbild, das viel häufiger als Ausdruck einer Lebersyphilis als einer Nebenwirkung der zu Syphilisbehandlung verwendeten Mittel vorkommt. Für eine Stellungnahme bleiben noch die anderen fünf Fälle übrig.

Bei den beiden *Bruhns*schen Fällen möchten wir uns der Annahme von *Bruhns*, die ja auch in der Berliner dermatologischen Gesellschaft keinen Widerspruch gefunden hat, anschließen, daß es sich bei dem Fall I um eine Encephalitis haemorrhagica als Salvarsan Nebenwirkung, bei dem Fall II mit Wahrscheinlichkeit um eine syphilitische Degeneration am Rückenmark gehandelt hat. Bei dem *Maerz*schen Fall II wird man die Todesursache ebenfalls mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf das Salvarsan als solches zurückführen können, allerdings ist der Einwand berechtigt, daß auch das Hg einen gewissen Anteil daran haben könnte. Es handelt sich um eine äußerst schwache Frau.

Ebenso handelt es sich bei den Fällen von *v. Pezold* und *Neustadt-Issel* um Frauen, von denen eine im siebenten Monat schwanger war. Obwohl von diesen, beiden ausführliche Sektionsprotokolle vorliegen, ist es doch schwierig, zu entscheiden, ob diese Todesfälle unmittelbar dem Mittel zuzuschreiben sind.

Aus dem Fehlen „von Stomatitis, Enteritis, erheblicher Albuminurie“, schließt *v. Pezold* eine Hg-Schädigung aus, aus dem Gehirnbefund folgert er eine „Salvarsan-Schädigung“.

Es ist nicht ersichtlich, wann seine Kranke die Einspritzung bekommen hat u. a. m. . . . Unserer Ansicht nach spricht das ganze klinische Bild gerade so gut für eine Hirnsyphilis (Facialis-, Abducensparese, Doppeltsehen!), deren Erscheinungen nach drei Wochen wieder rückfällig werden unter gleichzeitigem Auftreten eines Arzneimittelausschlages. Der Tod erfolgte an einer hypostatischen Pneumonie.

Zum mindesten würden wir die Frage offen lassen, ob es sich um eine toxische Schädigung oder um eine Hirnsyphilis gehandelt hat. Jedenfalls klar ist die Todesursache nicht und vor allem nicht klar, ob sie dem Salvarsan allein zur Last zu legen ist.

Bei dem *Neustadt-Issels*chen Fall handelt es sich bei einer Schwangeren nach *Neustadt* um das Bild der „eklamptisch-urämischen Form der Salvarsanintoxikation“.

Könnte es sich nun nicht auch um eine echte Eklampsie bei einer Hochschwangeren gehandelt haben? Ein Krankheitsbild, an das sowohl der Dermatologe als auch der Gynäkologe zuerst gedacht hatten?

Neustadt berührt selbstverständlich ebenfalls diese Frage und meint dazu: „Der negative Eiweißbefund im Harn machte aber das Vorhandensein einer Eklampsie sehr unwahrscheinlich und lenkte bei uns sofort den Verdacht auf das Bestehen einer Salvarsanencephalitis“.

Es kommt nun ein negativer Eiweißbefund, wenn auch selten, bei der echten Eklampsie vor. *Esch* fand z. B. unter 451 Eklampsien siebenmal kein Eiweiß (*Kochprobe*, *Esbach*sches Reagens). Das wäre etwa in 1.5%. Es könnte sich also auch hier um einen solchen Fall gehandelt haben.

Immerhin scheint uns doch für diesen Fall eine toxische Schädigung durch das Mittel die einfachere und ungezwungenere Erklärung.

Überblickt man diese Nebenwirkungen in ihrer Gesamtheit, so ist zu betonen, daß die Einspritzungen mit Hg-Salvarsan gemischen in der größten Mehrzahl der Fälle ohne oder mit schnell vorübergehenden Nebenwirkungen vertragen werden. *Joachimoglu* meint allerdings vom theoretischen Standpunkt des Pharmakologen, daß „die gleichzeitige Anwendung von Quecksilberpräparaten und Salvarsan in Form der sogenannten Mischspritze“

„in das Kapitel der unverträglichen Arzneimischungen“ gehört und weiter, „wenn man bei einer derartigen Therapie Nebenwirkungen bekommt, so tut man gut, sie als Wirkungen von unverträglichen Arzneimischungen zu registrieren und nicht als Salvarsanwirkungen“.

Jedenfalls sind die Nebenwirkungen — wenn wir von den zum Teil von manchen Kranken als unangenehm empfundenen Geschmacksstörungen absehen, keine größeren als bei alleiniger Salvarsanbehandlung und an der Einspritzungsstelle geringere als bei kombinierter zweizeitiger Hg-Salvarsanbehandlung. Frauen werden davon häufiger als Männer befallen. Bezüglich der einzelnen Gemische wäre zu sagen, daß bei den Sublimat-N.S.-Gemischen, die unter Umständen eintretende Thrombenbildung als ein gewisser Nachteil zu betrachten ist. Nebenerscheinungen, die als reine Hg-Nebenwirkungen anzusehen sind, sind selten, häufiger solche, die als reine Salvarsannebenwirkungen aufzufassen sind.

Als Mischspritzennebenwirkungen sind die Geschmacksstörungen anzusprechen, die Todesfälle vereinzelt als Salvarsantodesfälle.

III. Die tierexperimentellen Ergebnisse.

Die tierexperimentellen Grundlagen und Ergebnisse für diese Art der Syphilisbehandlung sind vor allem von *Kolle* und seinen Mitarbeitern *Ruppert* und *Fräulein Möbus* geschaffen worden.

Die Japaner *Nakano* und *Minami* erwähnen, wie ich aus einem kurzen Referat ersehe, auch Tierversuche mit den Hg-Salvarsangemischen an *Recurrentmäusen*; sie konnten die geringste Giftigkeit für die *Novasurol-N.S.-Mischung* feststellen, dann folgten die *Hg Cl₂-N.S.-Gemische*.

Kolle fand mit dieser Behandlung an *Recurrentmäusen* im Gegensatz zu dieser Behandlungsart bei syphilitischen Kaninchen keine Steigerung der Salvarsanwirkung durch das Hg (s. u.!), vielleicht daher rührend, daß die Hg-Präparate keine unmittelbaren Angriffspunkte auf die *Recurrentspirochäten* haben.

Es tritt nach *Kolle* bei Mäusen auf die Infektion mit Trypanosomen hin auch ohne Salvarsan eine „krisenhatte Sterilisierung“ des Versuchstieres ein, die auf der Entstehung von Antikörpern beruht. Bei der Salvarsananwendung kommt dann zu dieser Antikörperhäufungen noch die unmittelbare, auf das äußerste erhöhte Salvarsanwirkung hinzu, so daß dann keine Erhöhung der „chemotherapeutischen Aktivierung“ der Salvarsane durch das Hg mehr stattfinden kann. Weiterhin ist zu bedenken, daß die *Recurrentspirochäten* reine Blutparasiten sind und daher die Protoplasmawirkung der Hg-Präparate hier keine besondere Rolle spielen kann. Beim syphilitischen Kaninchen ergibt die Behandlung mit Hg-Salvarsangemischen, wie schon oben angedeutet, ein anderes Bild.

Quecksilber allein übt bei der experimentellen Kaninchensyphilis eine Wirkung auf die Spirochäten nur in Einzeldosen aus, die ganz in der Nähe der tödlichen Gabe liegen oder mit ihr zu-

sammenfallen. Es läßt sich trotzdem, wie *Kolle* und *Ritz* nachgewiesen haben, die „Dosis tolerata“ und die „Dosis letalis“ mit genügender Sicherheit ermitteln. Indessen konnten nur wenige Hg-Präparate gefunden werden, die bei syphilitischen Kaninchen in sicher verträglichen Einzelgaben das Verschwinden der Spirochäten und ein Ausheilen der Schanker zuwege gebracht hätten, trotzdem an sich syphilitische Kaninchen alle Quecksilberpräparate besser vertragen als nichtsyphilitische. *W. Frei* gelang es, mit Sublimat, Cyarsal und Calomel bei Kaninchen mit vollentwickelten Primäraffekten in kleineren verträglichen Einzelgaben das Verschwinden der Spirochäten und das Ausheilen der Schanker zu erreichen.

Die Heilung der Schanker bei mit Hg behandelten Tieren geht nicht so schnell vor sich wie bei Behandlung mit Arsenobenzolabkömmlingen. Die Spirochäten verschwinden langsamer, die Primäraffekte heilen weniger schnell und die Aufsaugung der Gewebsverdichtungen geht ebenfalls langsamer vor sich, ohne daß dabei Spirochäten wieder auftreten. Wiederverhärtungen sind häufig.

Nach Salvarsangaben erfolgt bei der Kaninchensyphilis dagegen fast immer eine rasche Aufsaugung des syphilitischen Gewebes, örtliche Rückfälle sind selten.

Von den Hg-Salvarsangemischen wurden von *Kolle* Sublimat- und Novasurol-Salvarsangemische in ihrer Wirkung auf die Kaninchensyphilis erprobt, besonders auch im Hinblick auf die Frage der Salvarsanoxydation und der Giftigkeit ihrer Produkte.

Sublimat sowohl wie Novasurol allein gegeben wirken, wie aus den vorstehenden Ausführungen schon entnommen werden kann, erst in höheren Einzelgaben auf die Kaninchensyphilis und können dann zu einer Verkleinerung der Schanker, in seltenen Fällen auch zu ihrer Ausheilung führen. Doch sind diese Einzelgaben dann meist so hoch, daß die Kaninchen vorher an einer Hg-Vergiftung zugrunde gehen.

Bei der Beimischung kleinerer Mengen von Sublimat und Novasurol zum Salvarsan tritt nun keine erhöhte Giftigkeit der Salvarsanpräparate bei Kaninchen und Mäusen ein, vielmehr wird das Quecksilber durch Beimischung kleiner Mengen von Neosalvarsan oder von „Sulfoxylatsalvarsan 1882“ entgiftet. Diese Entgiftung ist vielleicht auf die innige Mischung der Hg-Teilchen mit dem Salvarsan zurückzuführen, die die unmittelbare Protoplasmagiftwirkung oder die Organotropie des Hg verändert. Erst bei länger dauernder Einwirkung des Quecksilbers tritt die Bildung von Arsinoxyden zutage. Umgekehrt werden auch die Salvarsanpräparate durch Beimischung kleinerer Mengen Novasurol zum Salvarsan nicht giftiger. Das hat auch *Rothman* dadurch festgestellt, daß er, um die Oxydation der Salvarsanprodukte noch zu erhöhen, steigende Sublimatmengen zum Salvarsan hinzusetzte und die vom ausgefallenen Quecksilber befreiten Flüssigkeiten Kaninchen intravenös einspritzte. Selbst diese, durch die viel größeren

Quecksilbermengen, als sie sonst klinisch gebraucht werden, erzielten Salvarsanoxydationsprodukte verursachten keine Vergiftungserscheinungen.

Neben dieser mangelnden Giftwirkung stellte *Kolle* eine erhöhte Wirkung des Hg-Salvarsangemisches auf die Spirochäten bei der Kaninchensyphilis fest. Sie verschwinden schneller als es bei gleichen oder höheren Salvarsaneinzelgaben ohne Hg der Fall ist. Auch die Schanker gehen rascher zurück.

Die beigemengten Hg-Mengen nun sind viel zu klein, als daß man diese erhöhte Wirkung auf die antisiphilitische Wirkung des Hg zurückführen könnte, ebensowenig ist diese Wirkung aus demselben Grunde auf die etwa entstehenden Arsinoxyde zurückzuführen. Trotz dieser erhöhten Wirkung auf die Spirochäten kommt es zu keiner Dauerwirkung.

Kolle nimmt vielmehr eine „chemotherapeutische Aktivierung“ des Salvarsans durch das Hg auf die Spirochäten an.

Diese Aktivierung soll auf der physikalischen Zustandsänderung der Salvarsane ruhen (Adsorption des Salvarsans an die Hg-Teilchen?), aber wie *Kolle* selbst betont, sind wir noch nicht imstande, das Wesen dieser Aktivierung völlig zu überschauen. „Sicher ist nur, daß die Hg-Verbindungen, gemischt mit den Salvarsanpräparaten, die starke Affinität zu den Spirochäten und zum syphilitischen Gewebe haben, in die spirochätenhaltigen Teile des Organismus, also hier hauptsächlich in die Schanker, in viel größerem Umfange gelangen, als wenn Hg-Verbindungen allein injiziert werden.“

Kolles Schlußfolgerungen sind auszugsweise folgende:

„1. (1) Die intravenöse Einverleibung von löslichen Quecksilberverbindungen in einen Überschuß von Salvarsan ist ungefährlicher als man erwarten könnte. Sie führt, wie die genaue Auswertung der Giftigkeit bei Kaninchen und Mäusen zeigt, zu keiner nennenswerten Giftung der Salvarsanpräparate.

2. (3) Die Wirkung aller Salvarsanpräparate kann durch Beimischung von Quecksilberverbindungen gesteigert werden, und zwar in chemotherapeutischem Sinne, soweit es die akute Wirkung auf die Spirochäten betrifft.

3. (5) Dauerwirkung der Hg-Salvarsanmischungen, bei denen nur kleine Mengen von Hg — wie z. B. bei *Linsers* Verfahren — einverleibt werden, ist bei Kaninchensyphilis nicht vorhanden, trotz Hebung der chemotherapeutischen Wirkung der Gemische und chemotherapeutischer Aktivierung.“*)

Ob sich diese Tierversuche nun ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen, ist eine andere Frage. *Kolle* gab jedenfalls mit Rücksicht auf die möglichen Gefahren der Salvarsanoxydation dem langsamer oxydierenden Novasurol vor dem Sublimat den Vorzug. *Linser* hob sofort hervor, daß die Warnung *Kolles* vor dem Sublimat für den Menschen praktisch nicht stimme, wie seine und die Erfahrungen anderer lehrten. *E. Schmidt* aus der *Linserschen*

*) Im Original gesperrt.

Klinik fand bei Tierversuchen, die der Beeinflussung der Nierenfunktion durch Neosalvarsan und Sublimat allein und durch Neosalvarsan und Sublimat in Mischung dienten, bei Anwendung toxischer Einzeldosen, daß bei den Mischungen der Salvarsananteil eine schwere frühzeitige Gefäßschädigung der Niere verursache bei dem völligen Mangel einer Quecksilberschädigung. Hier war gewissermaßen eine Entgiftung des Sublimates in der Mischung gegenüber der bloßen Verwendung dieses Quecksilbersalzes eingetreten.

Man hat nun, um diese Oxydation ganz zu umgehen, dem Salvarsan von vornherein schon kolloidale Hg-Präparate beigemischt (*Tollens, Zieler-Markert* u. a.), ohne daß diese Mischungen irgendwelche Vorteile klinisch geboten hätten. Kolloidale Hg-Präparate allein intravenös zugeführt, haben eine auffallend schwache Wirkung (*Teichmann, Zweig* u. a.).

Die Tierversuche stimmen mit der klinischen Erfahrung der Dauerwirkung am Menschen ebenso wie hinsichtlich der geringen Giftigkeit überein.

IV. Über die chemischen Umsetzungen in den Hg-Salvarsangemischen.

Über die chemischen Umsetzungen, die in diesen Gemischen stattfinden, liegen eingehendere Untersuchungen, vor allem über die Wechselwirkungen von Sublimat und N.S. aufeinander, vor. Allgemein ist zu sagen, daß diese Umsetzungen sich nach den einzelnen Mengenverhältnissen der aufeinander wirkenden Substanzen (Hg und Salvarsan) und nach der zeitlichen Dauer dieser Einwirkung ändern. Diese Umsetzungen werden einmal an dem Hg-Anteil und zum anderen an dem Salvarsananteil der Gemische zutage treten.

Am Hg-Anteil findet eine Reduktion und am Salvarsananteil eine Oxydation statt.

Für den Kliniker, wie für den Chemiker ist es nun von besonderem Wert, zu wissen, wie weit die Reduktion bzw. die Oxydation besonders unter jenen Verhältnissen geht, die bei der therapeutischen Anwendung der Gemische vorhanden sind, mit anderen Worten, wie weit bei einem Überschuß von Salvarsan und einer Einwirkung des Hg-Anteiles von ein bis zwei Minuten auf diesen Überschuß das Salvarsan oxydiert bzw. das Hg reduziert wird?

Wir wissen, daß die Oxydationsprodukte des Salvarsans, vor allem die Arsinoxyde, unter Umständen auf den Körper stark giftig wirken können.

Um die Ergebnisse dieser Untersuchungen in ganz groben Umrissen vorweg zu nehmen:

Eshatsich gezeigt, daß bei den gewöhnlichen Verhältnissen das Hg zum Teil bis zum metallischen kolloidalen Hg reduziert wird, das Salvarsan in ganz geringer Weise oxydiert wird, in einer Menge, die für den Körper jedenfalls ungefährlich ist.

Im einzelnen haben sich mit den Umänderungen, die besonders das Hg durchmacht bzw. mit dem Niederschlag, der bei der Sublimat-N.S.-Mischung entsteht, zuerst *Bülow* und *Schmitz* befaßt, dann *Rothman*, *Kolle*, *Tollens*, *Forster* u. a.

Bülow und *Schmitz* konnten bei ihren ersten Untersuchungen noch zu keinem Endergebnis über die chemische Natur des Niederschlages kommen. Sie stellten fest, daß die Farbe des Niederschlages mit den Mengenverhältnissen von Sublimat und N.S. wechsele. Beim Sublimatüberschuß entstand ein heller Niederschlag, beim Salvarsanüberschuß ein dunklerer. Im Filtrat eines Gemisches mit Sublimatüberschuß fand *Bülow* das gesamte As des Salvarsans in Form freier arseniger Säure vor. Im übrigen nahmen sie in nicht zutreffender Weise die Bildung organischer Hg-Verbindungen an.

Die unlösliche Verbindung, die sich in einem großen Überschuß von Hg Cl₂ abscheidet, war nach *Kirchner* und *Ruppert* (zitiert nach *Kolle*) Kalomel, nebst kleinsten Mengen metallischen Quecksilbers.

Rothman hatte schon vorher dasselbe nachgewiesen, nämlich daß der weiße Niederschlag Kalomel war, der dunkle Niederschlag, der nur beim Überschuß an Salvarsan eintrat, kolloidales metallisches Hg. Das Sublimat wurde also durch das Salvarsan über Kalomel stufenweise zum metallischen Hg reduziert, das Salvarsan tritt in dieser Lösung als Schutzkolloid auf. Wird zur Mischung die von *Linser* angegebene, in der Praxis gebräuchliche Menge genommen, so fällt das Kolloid sofort aus. *Kolle* bestätigte diese *Rothmanschen* Untersuchungen.

Nach *Forster* handelte es sich bei den Hg-Niederschlägen der *Linserschen* Mischung nur um feinverteiltes metallisches Hg, wie es z. B. in den grauen Ölen zu finden ist. *Forster* beanstandet den Ausdruck *Rothmans*, „kolloidales Hg“, da diesem Niederschlag die Merkmale eines Metallkolloides fehlen, nämlich „1. ultramikroskopisch feine Verteilung und 2. das Schutzkolloid“. *Rothman* verstand „unter der Ausfällung von Metallkolloiden“, wie er später auseinandergesetzt hat, „eine Zusammenballung der ultramikroskopischen Teilchen, was aber noch lange nicht die Bildung von metallischen Hg-Tröpfchen bedeutet, wie *Forster* angenommen hat.“

Über die Oxydationsprodukte des Salvarsans, die durch die Mischungen mit Sublimat entstehen, haben *Binz* und *Bauer*, *Kolle* eingehende chemische Untersuchungen angestellt.

Sie zeigten, daß diese Oxydation zum Teil am Arsen stattfindet, indem Arsinoxyde entstehen, zum Teil an der Sulfoxylatgruppe des Neosalvarsans. Im einzelnen fanden sie als Oxydationsprodukte des Salvarsans, sofern kein Überschuß von Sublimat angewendet wird, das 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-Arsinoxyd.

Über dieses Arsinoxyd scheint die Oxydation bei den praktisch in Betracht kommenden Mengenverhältnissen (Überschuß an Salvarsan) nicht hinaus zu gehen.

Bei Anwendung eines Sublimatüberschusses erfolgte ein weitergehender Abbau des Salvarsans und es entstehen Aminophenol, Kalomel und arsenige Säure.

Das N.S. wird dann zum Teil zu Neosalvarsansäure, formaldehydschweflige Säure, ferner 4,4-Dioxy-3-amino-3-imino-methylenschweflige Säure Arsenobenzol oxydiert, zum Teil zerfällt es weiter in ein Gemisch von 4-oxy-3-amino-phenyl-Arsinoxyd und 4-Oxy-3-imino-methylen-schwefligsäurephenyl-Arsinoxyd.

Die Arsinoxyde bleiben in dem Reaktionsgemische neben unverändertem N.S., Chlornatrium und kolloidalem Quecksilber in Lösung.

Mit steigender Sublimatmenge nimmt zuerst die Menge der Neosalvarsansäure, dann die des Dioxy-amino-imino-methylen-schwefligsäure-arsenobenzols ab, während die Menge der Arsinoxyde zunimmt.

Nach diesen Untersuchungen ist die Menge der unter gewöhnlichen Verhältnissen bei der therapeutischen Anwendung entstehenden Oxydationsprodukte sehr gering und ohne Bedeutung.

Zu demselben Ergebnisse gelangte auch *Schumacher* auf Grund seiner histochemischen Salvarsanreaktion mit Zellkernfärbung, nämlich, daß das N.S. in der *Linser*schen Mischung nicht nennenswert oxydiert ist. Ein Teil des Salvarsans könnte allerdings trotz des „positiven Neosalvarsankernbildes“ weitgehend oxydiert sein.

Über die chemische Natur der Umsetzungen zwischen Sublimat und N.S. sind wir also im großen und ganzen unterrichtet.

Über den Chemismus des Novasurols in seiner Mischung mit dem Salvarsan liegen besondere Untersuchungen nicht vor.

Nach den persönlichen Mitteilungen der Firma *Beyer* trifft aber das, was über die Wechselwirkung von Sublimat und N.S. festgestellt wurde, im entsprechenden Sinn auch für das Novasurolsalvarsangemisch zu, „für den Salvarsankomplex im vollen Umfange, für das Novasurol, soweit es sich um die letzte Reduktionsstufe seiner Hg-Komponente bis zur metallischen Ausscheidung handelt“.

Über die übrigen Gemische *Cyarsal*, *Embarin* liegen keine ausgedehnten chemischen Untersuchungen vor.

Lenzmann meint nur, daß bei den *Cyarsal*-S.S.-Mischungen irgendwelche chemischen Veränderungen nicht ausgelöst würden, denn „die Silbersalvarsanlösung behält ihre ichthylolbraune durchsichtige Farbe stundenlang ohne Bildung irgendwelcher Niederschläge“. Aus derartig groben Anhaltspunkten wird sich wohl kein irgendwie zuverlässiger Schluß auf chemische Veränderungen ziehen lassen. Hierzu ist noch folgendes zu sagen:

Bei Mischung von fester gebundenen Hg-Verbindungen, wie z. B. dem *Cyarsal*, mit Salvarsan geht die Salvarsanoxxydation langsamer vor sich, dadurch wird auch die Farbe des Salvarsans weniger verändert. Es besteht aber dafür der Nachteil, daß, je fester das Hg gebunden ist, der vom Salvarsan nicht angegriffene Teil den Körper unter Umständen ohne aufgeschlossen zu werden verläßt. Vielleicht ist damit die mangelnde Dauerwirkung der *Cyarsal*-Salvarsanverbindung zu erklären.

Die wichtigsten Endprodukte der Umsetzungen aller dieser Hg-Salze mit Salvarsan sind jedenfalls in den therapeutisch verwendeten Mengenverhältnissen und ihrer zeitlichen Einwirkung aufeinander kolloidales Hg, auch die Salvarsanoxxydationsprodukte werden dieselben sein, wie nach der Mischung mit Sublimatsalvarsan.

V. Schlußbetrachtungen.

Ist die einzeitige Hg-Salvarsanbehandlung mit Hg-Salvarsangemischen vom Standpunkte des Praktikers aus ein Fortschritt im Vergleich zu den gebräuchlichsten übrigen Arten unserer bisherigen genügend erprobten Behandlung der Syphilis (alleinige Salvarsanbehandlung, zweizeitige kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung*)?

Sie hat, wie manche Arten der Behandlung der Syphilis, ihre Vorteile und ihre Nachteile.

Ein Vorteil ist die einfache Art der Anwendung, sie deckt sich mit der alleinigen Salvarsanbehandlung. Weitere Vorteile sind das schnelle Verschwinden der oberflächlichen Spirochäten in Schankern und Papeln. Dadurch wird die Ansteckungsgefahr des einzelnen Falles von Fröh-syphilis und somit die von solchen Fällen mögliche Übertragbarkeit herabgesetzt. Spirochäten können aber bei allen Arten der Behandlung wieder erscheinen und um so sicherer, je unzureichender diese Behandlung war.

Mit dem schnellen Verschwinden der oberflächlichen Spirochäten paart sich meistens eine schnelle und augenblickliche Wirkung auf die Schleimhaut- und Hauterscheinungen, weniger auf die Drüsenschwellungen. Sie ist in manchen Fällen deutlicher ausgeprägt als bei der reinen Salvarsanbehandlung. Doch kommen auch hier, wie bei der reinen Salvarsanbehandlung und bei der zweizeitig kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung, Versager vor.

Von mancher Seite (*Finger, Kyrle* u. a.) wird heute wieder auf das schnelle Verschwinden der klinischen Erscheinungen kein so erheblicher Wert gelegt. Wir würden darin auch keine besonderen Vorteile einer Behandlung der Syphilis sehen, wenn es Gesetz wäre, daß beim langsamen Verschwinden der klinischen Erscheinungen die Dauerwirkung eine größere wäre. Das trifft aber nicht zu.

Die augenblickliche Wirkung auf die W a. R. der Fröh-fälle ist zufriedenstellend, nach den Beobachtungen einzelner sogar „schnell und anhaltend“, „besser als bei reiner Salvarsanbehandlung“ und „ebenbürtig jener der zweizeitigen Hg-Salvarsanbehandlung“. Dies ist aber nach unseren neueren Erfahrungen nicht immer zutreffend.

Die örtlichen und allgemeinen Nebenerscheinungen sind geringer als bei der zweizeitigen Hg-Salvarsanbehandlung und im allgemeinen nicht größer als jene der reinen Salvarsanbehandlung. Die Zahl der Einspritzungen ist geringer als bei der zweizeitigen Hg-Salvarsanbehandlung. Die Salvarsangaben sind nicht kleiner als bei der reinen Salvarsanbehandlung.

*) Bei den folgenden Betrachtungen verstehen wir unter den Hg-Präparaten der zweizeitig kombinierten Behandlung vorwiegend ein schwerlösliches Hg-Salz (40%iges Ol. calomel, 40%iges Ol. cin.).

Diese Verträglichkeit, diese Zeit und auch Kosten ersparende Wirkung bringt für gewöhnlich einen weiteren Vorteil mit sich, die Kranken entziehen sich wegen örtlicher Nebenerscheinungen nicht so bald vorzeitig einer weiteren Behandlung, die doch gerade bei der Fröhlsyphilis in kurzen Zeitabständen durchzuführen ist.

Nun die Nachteile:

Man wirft der Methode das Arbeiten mit chemisch unbekannten Gemischen vor. Das ist nur bedingt richtig. Über den Endausgang der chemischen Umsetzungen, die in der Mischung vor sich gehen, sind wir ziemlich unterrichtet (siehe Abschnitt IV), jedenfalls mehr, als bei der sogenannten Proteinkörpertherapie, mit der man diese Behandlung deshalb hat vergleichen wollen. Was im Körper daraus wird, wissen wir nicht. Wir kennen aber ebenfalls nicht die Umsetzungen, die in dem Salvarsan vor sich gehen, sobald es mit den Körperflüssigkeiten in Berührung kommt und wir kennen auch heute noch nicht die Strukturformel des Silber-salvarsans!

Bei den Hg-Salvarsangemischen weiß man im Einzelfalle natürlich nicht, wieweit diese Umsetzungen in dem Augenblick vor sich gegangen sind, in welchem man die Lösung einspritzt. Das ist, wie *Rothman* neuerdings mit Recht betont, nicht so weittragend. Es bedeutet höchstens, „daß von den Ausgangsprodukten noch etwas anwesend ist und die Endprodukte in geringerer Menge vorhanden sind“.

Trotzdem bleibt ein Gefühl der Unsicherheit bestehen. Jedoch eine Art der Behandlung der Syphilis nur deswegen von vornherein verwerfen zu wollen, wie es *Buschke*, *Müller* und *Pitzner*, *Lennhoff*, *Negendank* u. a., tun, halten wir nicht für angebracht. Ebensowenig wie man sie, wie *Kromayer*, nicht deshalb ablehnen sollte, weil dem Körper auf einmal zwei nicht ganz harmlose Mittel zugeführt werden.

Hier sind für den Kliniker nicht die theoretischen Erwägungen, sondern die praktischen Erfahrungen maßgebend. Diese kann man nur durch eingehendes Nachprüfen am Lebenden gewinnen. Immerhin ist die Unsicherheit ein gewisser Nachteil, der noch größer wäre, wenn die Gemische toxisch wirken würden. Auch das hat man der Methode zum Vorwurf gemacht.

Es bilden sich, wie wir gesehen haben, bei den Umsetzungen Oxydationsprodukte des Salvarsans und Reduktionsprodukte des Hg. Die Oxydationsprodukte haben sich in den sich bildenden Mengen bei Tierversuchen als unschädlich erwiesen und sind beim Menschen nur dann schädlich, wenn sie in größeren Mengen auftreten, nicht aber in solchen, wie sie sich bei den Mischungsverhältnissen und der gebräuchlichen zeitlichen Einwirkung des Hgs und Salvarsans aufeinander bei der zeitigen Hg-Salvarsanbehandlung bilden. Man darf natürlich nicht, worauf *Zirn* besonders hingewiesen hat, mit der durch Salvarsan benetzten Kanüle in eine Sublimatlösung, die für weitere Einspritzungen noch benutzt werden soll, hineingehen. Dadurch

könnte es einmal zu Bildungen von stark giftig wirkenden Substanzen kommen.

Ein weiterer Nachteil wird in der schnellen Ausscheidung der Gemische gesehen.

Sämtliche, dem Körper intravenös zugeführten Mittel verlassen ihn wohl schneller als auf subcutane und intramuskuläre Zuführung hin.

Das trifft für das Hg und für das Salvarsan in diesen Anwendungsformen ebenso zu.

Für das Sublimat liegen darüber vergleichende Untersuchungen von *Bürgi*, *Kudisch*, *Marcus* und *Weland*, *Menozi* und *Galli* u. a. vor. Vom *Novasurol*, *Cyarsal*, *Embarin* gilt das gleiche. An sich wieder werden diese leicht löslichen Hg-Salze bei der gleichen Zuführungsart (subcutan, intramuskulär) schneller ausgeschieden, als die schwerlöslichen Hg-Salze. Doch auf die Ausscheidung allein kommt es ja nicht an, sondern darauf, ob der Körper die Hg-Präparate angreift oder nicht.

Das *Novasurol* hat noch eine besondere diuretische Wirkung. Eine Ausnahme von der beim *Novasurol* von vornherein zu erwartenden schnellen Ausscheidung macht die *Isselsche* Angabe, der im Urin einiger Kranker, die intravenös *Novasurol* bekommen hatten, nach vier bis sechs Wochen nach Abschluß der Kur noch deutlich nachweisbare Hg-Mengen fand (Methode von *Perelstein* und *Abelin*).

Bei 2 cm³ *Cyarsal* sah *Lenzmann* die Ausscheidung nach 55 Stunden, bei 4 cm³ nach etwa 70 Stunden beendet.

Wegen der Salvarsanausscheidung sei auf die Arbeit von *Stühmer* in diesem Handbuch, „Schicksal des Salvarsans im Körper und Ausscheidung“ verwiesen.

Mayr, *Hofstadt* haben sich mit den Ausscheidungsverhältnissen des Salvarsans bzw. des Hg bei der Mischspritze beschäftigt. Ihre, allerdings an einem zahlenmäßig nicht ausreichendem Material gewonnenen vorläufigen Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, daß bei der Mischspritze eine anfängliche Verzögerung in der Ausscheidung des Salvarsans, vielleicht durch das Hg bedingt, und auch eine Verzögerung der Ausscheidung des Hg eintritt. Sie ist insofern praktisch bedeutungslos, als sich nur die für eine Zeiteinheit zutreffenden Mengen verändern, die ganzen Mengen aber in der üblichen Zeit zur Ausscheidung gelangen.

Nach *Rothman* erfolgt die Ausscheidung kolloidalen Quecksilbers, wie es sich in der Mischspritze findet, während der Kur außerordentlich rasch.

Es ist immer zu beachten, daß außer im Harn die Mittel auch im Kot und ebenso im Schweiß ausgeschieden werden und diese Ausscheidung mit jener im Harn nicht übereinzustimmen braucht.

Ich wäre auf diese Verhältnisse nicht so eingegangen, wenn sich nicht auf diese an und für sich schnell anzunehmende Ausscheidung hin ein weiterer Vorwurf, den man der einzeitigen Salvarsan-Hg-Behandlung

mit Hg-Salvarsangemischen gemacht hat, zum Teil mit gründen würde, jener der mangelhaften Dauerwirkung.

Überblicken wir deshalb einmal die Veröffentlichungen in ihrer Gesamtheit, so sieht man deutlich, daß in den letzten Jahren, also nach längerer Beobachtungszeit, die Salvarsanmengen bei der Mischspritzenbehandlung vergrößert worden sind (*Schmidt*), ferner daß intramuskuläre Einspritzungen der Gemische (*Schönfeld*, *Vill* und *Schmitt* u. a.) und auch die intramuskuläre Zuführung schwerlöslicher Hg-Präparate (*Boas* und *Pontoppidan*, *Brann*, *Brinkmann* u. a.) herangezogen worden sind und schließlich die Zahl der Kuren vergrößert worden ist, alles aus dem Bestreben heraus, die Dauerwirkung zu erweitern. Ebenso haben sich schon die Stimmen derer gemehrt, die eine mangelhafte Dauerwirkung gegenüber der zweizeitig kombinierten Salvarsanbehandlung gesehen haben (*Galewsky*, *Hoffmann*, *Mauelshagen* und *Stempel*, *Memmesheimer*, *Nagel*, *Nover*, *Rothman*, *Zieler* u. a.).

Eine genaue Aufstellung und ein Vergleich mit anderen Behandlungsarten der Syphilis über längere Zeitdauer fehlen allerdings für gewöhnlich. So viel läßt sich aber heute trotzdem mit Sicherheit sagen: Die Dauerwirkung bei älterer Syphilis ist keine ausreichende, ebenso wenig wie die der reinen Salvarsanbehandlung, hier ist jene der zweizeitig kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung eine größere.

Bei einer frischen Syphilis I aber und bei einer Syphilis I und II leistet die einzeitige Hg-Salvarsanbehandlung ebensoviel wie die reine Salvarsanbehandlung, sowohl im Hinblick auf die augenblickliche als auch auf die dauernde Wirkung.

Von den Gemischen selbst sind neben dem Sublimat vor allem Novasurol-Salvarsangemische zu gebrauchen. Das Cyarsal-Salvarsangemisch hat die schwächste Dauerwirkung, die durch den Vorteil einer durchsichtigen Lösung nicht aufgehoben werden kann. Es ist entbehrlich, ebenso wie das Embarin-Salvarsangemisch und die kolloidalen Hg-Salvarsangemische.

Darnach stellt die einzeitige Hg-Salvarsanbehandlung trotz ihrer augenblicklichen Ersparnis an Zeit und Geld, ihrer Bequemlichkeit, Schmerzlosigkeit und relativen Harmlosigkeit, ihrer guten augenblicklichen Wirkung auf die Spirochäten und die Früherscheinungen der Syphilis keinen Fortschritt unserer bisherigen gebräuchlichen Verfahren der Syphilisbehandlung vom Standpunkte des Praktikers dar. Sie ist vielleicht eine gewisse Erweiterung unserer Verfahren der Syphilisbehandlung, die bei Abortivkuren und Frühfällen

ihre Berechtigung hat. Es sind dann aber auch hier Einzel- und Gesamtgaben anzuwenden, wie bei der reinen Salvarsanbehandlung dieser Erkrankungsformen. Bei Schwangeren ist Vorsicht geboten.

Sollte diese Art der Behandlung der Syphilis, wie es heute den Anschein hat, eine vorübergehende Erscheinung gewesen sein, so bleibt es trotzdem das Verdienst *Linsers*, mit dieser Art der Behandlung der Syphilis zu wertvollen Forschungen angeregt zu haben. Er hat damit ein Verfahren geschaffen, das es erlaubt hat, bei vielen Kranken neben der (in ihrer akuten Wirkung gesteigerten) Salvarsanbehandlung eine milde Hg-Behandlung durchzuführen, die sonst infolge der Unterernährung während des Krieges und in der Nachkriegszeit nicht möglich gewesen wäre.

Literatur.

- Abiméleck R.*, Weitere Erfahrungen über die *Linserschen* Einspritzungen. Auszug aus einem Vortrag, gehalten am 10. November 1922, der Société Impériale de Médecine in Konstantinopel. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 16, S. 515.
- Antoni*, Aussprache zu dem Vortrage *Kolles*: Die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate auf Grund experimenteller Untersuchungen bei Kaninchensyphilis. XII. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft, Hamburg, 15. bis 18. Mai 1921. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, R. 138, 145, 1922.
- Appel*, Aussprache zu dem Vortrag von *Bruck*: Über die einzeitige intravenöse Syphilisbehandlung mit Neosalvarsan-Sublimat (*Linser*) und Neosalvarsan-Novasurol (*Bruck*). Altonaer ärztlicher Verein (Offiz. Protokoll), Sitzung vom 16. Juni 1920. Ref. M. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49, S. 1423.
- Autenrieth W.* und *W. Montigny*, Über die Bestimmung des Quecksilbers im Harn (13. Mitteilung über kolorimetrische Bestimmungsmethoden). Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 32, S. 928.
- Bab M.*, Zur Technik der intravenösen Salvarsan-Novasurolmischung. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 731.
- Bacelli G.*¹⁾ Le iniezioni endovenose di sublimati corrosivo. Conferenza clinica raccolta dallo studente Filiberto Unariani. Gazzetta degli Ospitali 1893, Nr. 95, S. 995.
- ²⁾, Über intravenöse Injektionen mit Sublimat. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 13, S. 301.
- Bär L.*, Über die einzeitig kombinierte intravenöse Neosalvarsan-Novasurol-Behandlung. Derm. Zeitschr. 1921, 43, XXXV.
- Bardach K.*, Erfahrungen über intravenöse Luesbehandlung mit kolloidalem Kalomel und kolloidalem Bismut. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 48, S. 1433.
- Behrend*, Aussprache zu dem Vortrage von *Blaschko*: Über intravenöse Sublimatinjektionen. 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien, 22. bis 30. September 1894. Ref. Ther. Monatsh. 1894, VIII., 630.
- Benedek L.* und *Thurzó F. v.*, Zur Technik der intrakarotidealen Injektionen von undurchsichtigen Kolloidlösungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1923, 78., 243.
- Bennigson*, Über intravenöse Novasurol-Neosalvarsanbehandlung der Lues. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 18, S. 503.
- Biederstedt H.*, Neosilbersalvarsan und Novasurol in Mischspritze. Derm. Wochenschr. 1922, 75., 754.

- Binz A. und Bauer H.¹⁾*, Zeitschr. f. angew. Chemie 1921, **34.**, 223. Zitiert nach *W. Kolle*, Med. Klin. 1921, Nr. 50, S. 1504.
- ²⁾, Über die Einwirkung von Sublimat auf Salvarsan und Neosalvarsan. Chemiker-Zeitung 1921, **45.**, 539. (Verein deutscher Chemiker, Stuttgart, Sitzung vom 19. bis 22. Mai 1921.
- und *Hallstein*, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1920, **53.**, 416. Zitiert nach *W. Kolle*, Med. Klin. 1921, Nr. 50, S. 1504.
- Birnbaum G.*, Syphilis, Leber und Salvarsan. Habilitationsschrift, Würzburg 1924.
- Blaschko A.¹⁾* Über intravenöse Sublimatinjektionen bei Syphilis. Vortrag, gehalten in der dermatologischen Sektion der Naturforscher- und Ärzteversammlung zu Wien; Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 45, S. 1019.
- ²⁾, Aussprache zu dem Vortrage von *E. Lane*: On the treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. Bericht über den 3. internationalen dermatologischen Kongreß, gehalten zu London vom 4. bis 8. August 1896. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1896, R. XXXVII., 241.
- Blümener G.¹⁾*, Dauerbeobachtungen nach Syphilisbehandlung mit Mischspritzen (Neosalvarsan, Neosilbersalvarsan mit Novasurol und Cyarsal), verglichen mit Dauerbeobachtungen nach Neosalvarsan und Hydrargyrum salicylicum. Med. Klin. 1923, Nr. 31, S. 1084.
- Boas H. und Pontoppidan B.¹⁾*, Gleichzeitige intravenöse Injektionen von Neosilbersalvarsan und Quecksilber. Als Vortrag in der dänischen dermatologischen Gesellschaft am 1. Februar 1922 gehalten von *Harald Boas*. Med. Klin. 1922, Nr. 41, S. 1316.
- ²⁾, Gleichzeitig intravenöse Injektion von Salvarsan und Quecksilber. Ugskrift f. Laegr. 1922, S. 645. Ref. Derm. Zeitschr. 1923, **39.**, 168.
- Brandt R.*, Der Anteil des Quecksilbers an der Wirkung der *Linser*-Mischung. Derm. Wochenschr. 1922, **75.**, 775.
- Brann G.*, Beitrag zur *Linser*-, „Behandlung der Syphilis“. Derm. Zeitschr. 1923, **38.**, 333.
- Bruhns¹⁾*, Erfahrungen mit der einzeitigen kombinierten Novasurol-Salvarsanbehandlung. Berliner dermatologische Gesellschaft, Sitzung vom 11. April 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, **I.**, 396.
- ²⁾, Schwere Rückenmarkserkrankung bei Lues. Berliner dermatologische Gesellschaft, Sitzung vom 12. Juli 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, **II.**, 417.
- ³⁾, Aussprache zu den Vorträgen der Herren *Heffter* und *Arndt*: Über Salvarsanfragen. Berliner med. Gesellschaft, Sitzung vom 1. Februar 1922. Ref. Med. Klin. 1922, Nr. 9, S. 292.
- ⁴⁾, Salvarsanmelanose. Berliner dermatologische Gesellschaft, 12. Juni 1923. Originalbericht. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, **X.**, 10.
- ⁵⁾, Seltene Salvarsanschädigungen. I. Encephalitis haemorrhagica beim Säugling. II. Ungewöhnliche Melanose und Salvarsanlichen mit Atrophie. Med. Klin. 1924, Nr. 10, S. 305.
- ⁶⁾ und *Blümener G.²⁾*, Vergleichende Beobachtungen bei Behandlung mit den neueren Salvarsanpräparaten (Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Mischspritzen mit Neosalvarsan und Cyarsal). Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 26, S. 1305.
- Brinkmann*, Zur vikariierenden kombinierten Behandlung der Syphilis nach Erfahrungen auf der Prostituiertenabteilung. Med. Klin. 1923, Nr. 15, S. 500.
- Bruck¹⁾*, Über Erfolge mit der einzeitig kombinierten Salvarsan-Sublimatbehandlung nach *Linser*. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 15, S. 432.

- Bruck*²⁾, Einzeitig intravenöse Syphilisbehandlung mit Neosalvarsan-Sublimat (*Linser*) und Neosalvarsan-Novasurol (*Bruck*). Altonaer ärztlicher Verein. Offizielles Protokoll. Sitzung vom 16. Juni 1920. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49. S. 1423.
- ³⁾ und *Becher*¹⁾, Über die einzeitig kombinierte Neosalvarsan-Novasurolbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 31, S. 901.
- Buchtala H.* und *Matzenauer R.*, Merlusan (Tyrosin-Quecksilber) in der Syphilis- und Gonorrhöetherapie. Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 38/39, S. 2338, 2503.
- Bülow*, Über die Einwirkung von Hg Cl₂ auf Salvarsan. Medizinisch-naturwissenschaftlicher Verein Tübingen (Medizinische Abteilung), offizielles Protokoll, Sitzung vom 31. März 1919. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38, S. 1099.
- Bürgi E.*¹⁾, Größe und Verlauf der Quecksilberausscheidung durch die Nieren bei verschiedenen üblichen Kuren. Arch. f. Derm. u. Syph. O. 1906, **79.**, 3/305.
- ²⁾, Die Wirkung von Narkotica-Kombination. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1/2, S. 20/62.
- Buschke A.*, Die Stellung des praktischen Arztes zur modernen Diagnose und Therapie der Syphilis. Vortrag, gehalten im Schöneberger Ärzteverein. Med. Klin. 1921, Nr. 27/28, S. 801/834.
- Carabellese S.*, Über die gleichzeitige Behandlung der Syphilis mit der Mischung Neosalvarsan-Gyarsal. Il Policlinico 1922, Nr. 31. Ref. Derm. Wochenschr. 1923, **76.**, 292.
- Caspary*, Aussprache zu dem Vortrage von *Blaschko*: Über intravenöse Sublimatinjektionen. 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien. 22. bis 30. September 1894. Ref. Ther. Monatsh. 1894, **VIII.**, 630.
- Cesa-Bianchi*, La terapia specifica della sifilide Viscerale. Collez. Medic. di Assual. Scientif. 1922; zitiert nach *Mentberger*, *Riedel-Archiv* 1923, **XII.**, 11.
- Corbus B. C.*, Cerebrospinal examinations in „cured“ syphilis. Cases in which the biologic method as a controll has been used. — Read before the Section on Dermatology at the sixty-fifth annual Session of the American medical Association, Atlantic City, N. J. Juni 1914. The Journ. of the Am. med. Ass. 1914, **63.**, 550.
- Dinkler K.*, Über die Wirkung und Verwendbarkeit der von *Baccelli* empfohlenen intravenösen Sublimatinjektionen. Nach einem im Naturhistorischen med. Verein in Heidelberg gehaltenen Vortrage. Berliner klin. Wochenschrift 1895, Nr. 18, 19, 20, S. 381, 410, 437.
- Döhring*, Über die Wirkung und Resorption der verschiedenen Quecksilberpräparate. Arch. f. Derm. u. Syph. O. 1916, **121.**, 330.
- Dreser H.*, Zur Pharmakologie des Quecksilbers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, **XXXII.**, 456.
- Dreyfus L.*, Neosalversalvarsan bei Neurohues. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 8. S. 268.
- Dub L.*, Einzeitige intravenöse Jod-Salvarsanbehandlung der Lues. Med. Klin. 1921, Nr. 18, S. 525.
- Duhot R. L.*, Le néosalversalvarsan natrium. Rev. belge d'urologie et de Dermatosyphilie. 1921, IV, 88. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922, **V.**, 72.
- Ebel O.*, Über die Ergebnisse mit einzeitig kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung nach *Linser*. Derm. Wochenschr. 1923, **76.**, 109, 138, 158.
- Ebstein E.*, Zur Entwicklung der intravenösen Injektionstherapie. Ther. Monatsh. 1915, **XXIX.**, 211.

- Eicke H.*¹⁾, Aussprache zum Vortrage von *Bruhns* Erfahrungen mit einzeitiger Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Berliner dermatologische Gesellschaft, Sitzung vom 12. April 1921; Derm. Zeitschr. 1921, **XXXV**, 172.
- ²⁾, Aussprache zum Vortrage von *Krückmann*: „Über die syphilitischen Erkrankungen des Auges in ihren Beziehungen zu den Erkrankungen der übrigen Organe und über die Behandlung der Augensyphilis. Derm. Zeitschr. 1921, **34**, 342.
- ³⁾ und *Rose E.*, Über den Wert der *Linserschen* Methode für die Behandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45, S. 1449.
- Ehrmann O.*, Die Cyarsal-Neosalvarsan-Blutmischspritze. Derm. Wochenschr. 1922, **74**, 159.
- Esch P.*, Der gegenwärtige Stand der Eklampsiefrage. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 563.
- Evening*, Über Neosalvarsan, Novasurol und Cyarsal. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 3, S. 87.
- Fantl G.*, Zur Frage der Giftfestigkeit der Spirochäten. Derm. Wochenschr. 1920, **70**, 81.
- Fischel R.* und *Hecht H.*, Über die Wirkung hochdosierter intravenöser Sublimat- und Hydrargyrum oxycyanatum-Injektionen aufluetische Prozesse. Arch. f. Derm. u. Syph. O. 1913, **118**, 813.
- Fischl* und *Schnepp*, Erfahrungen über Sublimatsalvarsan; seine besondere Eignung für die Abortivbehandlung. Med. Klin. 1921, Nr. 29, S. 873.
- Fraenkel*, Gefahren der intravenösen Sublimatinjektionen. Ärztlicher Verein zu Hamburg, Sitzung vom 21. Mai 1895. Ref. Ther. Monatsh. 1895, **IX**, 371.
- Frei W.*¹⁾, Zur Wirkung des Salvarsans auf die *Spirochaeta pallida* (Silbersalvarsan, Neosalvarsan). Arch. f. Derm. u. Syph. O. 1921, **134**, 119.
- ²⁾, Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens. Arch. f. Derm. u. Syph. 1923, **144**, 365.
- Friedländer W.*, Aussprache zu dem Vortrag von *Bruhns*: Erfahrungen mit der einzeitigen Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Berliner dermatologische Gesellschaft, Sitzung vom 12. April 1921. Ref. Derm. Zeitschr. 1921, **XXXV**, 170.
- Finger E.*, Über moderne Syphilistherapie. Fortbildungsvortrag, gehalten im dermatosyphilidologischen Fortbildungskurs der Wiener medizinischen Fakultät am 6. Dezember 1921. Med. Klin. 1922, Nr. 12, S. 361.
- Forchheimer L.*, Geruchs- und Geschmacksempfindungen nach intravenösen Injektionen von Salvarsan. Derm. Zentralbl. 1915, **XIX**, 98.
- Forster*, Entsteht bei der Mischspritze nach *Linser* kolloidales Hg? Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 709.
- Galewsky E.*¹⁾, Meine Erfahrungen mit Neosalvarsannatrium. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10, S. 352.
- ²⁾, Über Sulfoxylsalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 22, S. 712.
- Gent*, Beobachtungen an mit Cyarsal behandelten Luetikern. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 7, S. 205.
- Grahn*, Perverse Geruchsempfindungen nach Neosalvarsan. Zur Mitteilung von Fräulein *Dr. Kraupa*. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 5, S. 183.
- Grüneberg*, Aussprache zu dem Vortrag *Brucks*: Über die einzeitig intravenöse Syphilisbehandlung mit Neosalvarsan-Sublimat (*Linser*) und Neosalvarsan-Novasurol (*Bruck*). Altonaer ärztlicher Verein (offizielles Protokoll), Sitzung vom 16. Juni 1920. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49, S. 1423.

- Gutmann C.¹⁾*, Über intravenöse Injektionen mit Toxynon, einem neuen Hg-Präparat, bei Syphilitischen und Nichtsyphilitischen. Vortrag, gehalten im Verein der Ärzte Wiesbadens, Sitzung vom 4. Juni 1913. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 31, S. 1459.
- ²⁾, Über intravenöse Injektionen mit Toxynon, einem neuen Quecksilberpräparat bei Syphilitischen und Nichtsyphilitischen. Vortrag, gehalten im Verein der Ärzte Wiesbadens am 18. Juni 1913. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 34, 35, S. 1561, 1615.
- ³⁾, Über die *Linsersche* Salvarsansublimatbehandlung der Syphilis. Med. Klin. 1920, Nr. 34, S. 873.
- ⁴⁾, Über sogenannte „fixe“ und allgemeine urtikarielle, rezidivierende Exantheme nach Salvarsan und Quecksilber. Nach einem Vortrage im Verein der Ärzte Wiesbadens am 21. September 1921. Derm. Zeitschr. 1921, XXXV., 135.
- ⁵⁾, Über die Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Novasurol nach *Bruck* und Neosalvarsan-Cyarsal nach *Oelze*. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 42, S. 1233.
- ⁶⁾, Darf das nach der ersten Salvarsaninjektion auftretende Fieber für die Diagnose Lues verwertet werden? Vorgetragen im Verein der Ärzte Wiesbadens am 17. Mai 1922. Derm. Wochenschr. 1922, 75., 731.
- ⁷⁾, Die intravenöse kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung der Syphilis. Rev. españ. de urol. y dermat. 1922, 24., 545 (spanisch).
- ⁸⁾, Erfahrungen mit dem Wismutpräparat Nadisan, in Kombination mit Neosalvarsan bei der Behandlung der Syphilis. Vortrag, gehalten in der Sitzung des Vereins der Ärzte Wiesbadens am 16. Mai 1923. Derm. Wochenschr. 1923, 77., 861/892.
- ⁹⁾, Die intravenöse Wismuttherapie mit Nadisan-Kalle. Derm. Wochenschr. 1924, 78., 73.
- Hagitte R.*, Über die intravenöse Behandlung der Syphilis mittels Neosalvarsan und Sublimat. Inaugural-Dissertation, Leipzig 1920, S. 4.
- Hammerstein G.*, Zur Therapie der Syphilis des Zentralnervensystems. Vortrag, gehalten in der Schlesischen Gesellschaft für Vaterländische Kultur zu Breslau am 19. November 1920. Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 199.
- Hayn*, Aussprache zu dem Vortrage von *Krebs*: Neosilbersalvarsan und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. d. S., 22. Jänner 1922. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, 74., 381.
- Heitz F.*, Injektionsspritze für intravenöse Injektionen von Silbersalvarsannatrium sowie anderer dunkel gefärbter und differenter Lösungen. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16, S. 458.
- Herbeck O.*, Einzeitige intravenöse Behandlung der Syphilis mit Embarin und Neosalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 48, S. 1334.
- Hess Fr.¹⁾*, Erfahrungen bei der einzeitig-kombinierten Cyarsal-Neosalvarsankur. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16, S. 587.
- ²⁾, Erfahrungen bei der einzeitig kombinierten Neosalvarsan-Novasurolkur. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 3, S. 85.
- Heymann und Fabian*, Das Cyarsal in der Mischspritze. Derm. Wochenschr. 1921, 73., 1195.

- Hoffmann E.*¹⁾, Grundsätze und Erfahrungen über die Frühheilung frischer Syphilis. Therapie der Gegenwart, Jänner 1922, S. 4.
- ²⁾, Über häufigeres Vorkommen von Ikterus bei Syphilis und von Ikterus überhaupt. Derm. Zeitschr. 1922, XXXV., 362.
- Hoffmann E.*³⁾ und *Hofmann E.*¹⁾, Maximale Frühbehandlung der erworbenen und angeborenen Syphilis zwecks voller Ausnutzung der Frühheilungschance. Derm. Zeitschr. 1923, 39., 129.
- Hoffmann E.*²⁾ und *Mauelshagen F.*, Über Neosilbersalvarsan und seine Dauerwirkung. Derm. Zeitschr. 1924, XL., 129.
- Hofstadt*, Über Quecksilberausscheidungen im Harn. Verhandlungen der deutschen dermatologischen Gesellschaft. XIII. Kongreß, gehalten zu München, 20. bis 24. Mai 1923. Arch. f. Derm. u. Syph. 1924, 145., 378.
- Holzhäuser*, Über Sublimatsalvarsaninjektionen (*Linser*) bei Lues. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 44, S. 1222.
- Hübner*, Schmierseifeneinreibungen als Mittel zur Verbesserung der Syphilisbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 157.
- Issel*, Mischspritzen von Novasurol und Neosalvarsan bei Luetikern. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 48, S. 1462.
- Jadassohn*¹⁾, Aussprache zu dem Vortrag von *Blaschko*: Über intravenöse Sublimat-injektionen. 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien, 22. bis 23. September 1894. Ref. Ther. Monatsh. 1894, VIII., 630.
- ²⁾, Syphilisbehandlung durch den praktischen Arzt. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 19.
- Jarecki M.*, Purpura nach Neosalvarsaninjektion. Zugleich ein Beitrag zur Ätiologie der Encephalitis haemorrhagica. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 35, S. 1174.
- Joachimoglu*, Fortsetzung der Aussprache: Über Salvarsanfragen. Berliner medizinische Gesellschaft, Sitzung vom 1. März 1922. Ref. Med. Klin. 1922, Nr. 12, S. 387.
- Jullien*, Aussprache zu dem Vortrage von *E. Lane*: On the treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. Bericht über den 3. internationalen dermatologischen Kongreß, gehalten zu London vom 4. bis 8. August 1896. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1896, R. XXXVII., 241.
- Justus*, Aussprache zu dem Vortrage von *E. Lane*: On the treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. Bericht über den 3. internationalen dermatologischen Kongreß, gehalten zu London vom 4. bis 8. August 1896. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1896, R. XXXVII., 240.
- Käckell R.*, Über die kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Lues congenita in der Mischspritze. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1922, 23., 577.
- Kall*¹⁾, Die neuen Salvarsanpräparate und Salvarsanmischungen. Ärztlicher Verein in Nürnberg (offizielles Protokoll), Sitzung vom 9. Mai 1921. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 49, S. 1605.
- ²⁾, Neosilbersalvarsan allein und als Mischspritze. Nach einem Vortrage in der medizinischen Gesellschaft und Poliklinik zu Nürnberg am 23. Februar 1922. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 31, S. 1044.
- Kaposi*¹⁾, Aussprache zu dem Vortrage von *Blaschko*: Über intravenöse Sublimat-injektionen. 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien, 22. bis 30. September 1894. Ref. Ther. Monatsh. 1894, VIII., 630.

- Kaposi*²⁾, Zur Behandlung der Syphilis mit intravenösen Sublimatinjektionen. Aussprache zu der Vorstellung von *Neumann*. Wiener dermatologische Gesellschaft (Auszug aus dem offiziellen Protokoll), Sitzung vom 31. Oktober 1894. Ref. Wiener med. Presse 1894, Nr. 48, S. 1855.
- Katzenstein*, Leitungswasser zur intravenösen Neosalvarsaneinspritzung. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, S. 1325.
- Kiehne H.*, Über die Beeinflussung der Spirochäten durch Quecksilber und Salvarsan nach der neuen Injektionsmethode von *Prof. Linser*, Tübingen. Inaug.-Diss., Tübingen 1920.
- Kieninger*, Aussprache zu dem Vortrage von *Silberstein*: Über die Sublimat-Salvarsanbehandlung nach *Linser*, besonders deren spirilloicide Wirkung. Verhandlungen der Nordostdeutschen dermatologischen Vereinigung, V. Sitzung am 17. Oktober 1920. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, R. 137, 156.
- Kirchner* und *Ruppert v.*, Privatmitteilung an *Kolle*. Zitiert nach Med. Klin. 1921, Nr. 50, S. 1504.
- Klipstein J.*, Über einzeitige Embarin- und Salvarsan-Cyarsalbehandlung. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6, S. 262.
- Kloepfel F. W.*, Überluetische Bilirubinämie und ihre Behandlung mit Mischspritze nach *Linser*. Derm. Wochenschr. 1922, 75., 1065.
- Klopfer E.*, Zur Syphilisbehandlung mit Novasurol. Act. dermato-venereol. 1923, 4., 339. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924, XI., 80.
- Knebel M.*, Die einzeitig kombinierte Salvarsan-Cyarsalbehandlung. Syphilis in der ambulanten Praxis. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 6, S. 185.
- Kolle W.¹⁾*, Die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate auf Grund experimenteller Untersuchungen bei Kaninchensyphilis. Vortrag, gehalten auf dem XII. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft, Hamburg, 15. bis 18. Mai 1921. Ref. Derm. Zeitschr. 1921, XXXIV., 178.
- ²⁾ Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate mit besonderer Berücksichtigung der Metallsalvarsane und der einzeitigen intravenösen Salvarsan-quecksilbertherapie. Med. Klin. 1921, Nr. 50, S. 1504.
- ³⁾, Über Neosalvarsan und die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Metalle. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 17.
- ⁴⁾, Aussprache zu „Salvarsanfragen“, Berliner medizinische Gesellschaft, Sitzung vom 25. Jänner 1922. Ref. Med. Klin. 1922, Nr. 8, S. 257.
- ⁵⁾, Über die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate auf Grund von Versuchen bei experimenteller Kaninchensyphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, R. 138., 97, Kongreßbericht.
- ⁶⁾ und *Ritz H.*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 18, S. 481.
- Kollmann*, Kolloidales Quecksilber für die Mischspritzentherapie der Syphilis. Hundertjahrfeier deutscher Naturforscher und Ärzte in Leipzig. Dermatologie und Syphilidologie. Sitzung vom 18. bis 22. September 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 46, S. 2309.
- Kötschau*, Biologisch aktivierte Salvarsaninjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 31, S. 1044.
- Köster Paula*, Die intravenöse Anwendung des Quecksilbers in der antisypilitischen Therapie mit Berücksichtigung deutscher, französischer, englischer und amerikanischer Literatur. Inaug.-Diss. Jena 1920.

- Kraupa-Runk*, Perverse Geruchs- und Geschmacksempfindungen nach Neosalvarsan-injektionen.
- Krebs G.¹⁾*, Neosilbersalvarsan (N.S.S.) und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 158.
- ²⁾, Neosilbersalvarsan und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen. Halle a. S., 22. Jänner 1922. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, **74.**, 381.
- Kromeyer*, Betrachtungen eines alten Praktikers über Salvarsan und Quecksilber. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 21, S. 686.
- Krott H.*, Zur Frage der toxischen Salvarsandermatitis. Arch. f. Derm. u. Syph. 1923, **141.**, 9.
- Krug H.*, Beitrag zur einzeitigen Behandlungsmethode der Lues. Derm. Wochenschr. 1922, **75.**, 1025.
- Kudisch*, Die Ausscheidung des Hg im Urin bei mit intravenösen Sublimatinjektionen behandelten Kranken. Zentralbl. f. Krankheiten von Harn- und Sexualorganen, VIII., 30. Zitiert nach *Bürgi*, Arch. f. Derm. u. Syph. O. 1906, **79.**, 306.
- Kundratitz*, Lues congenita (Fürsorge, Schicksal, Behandlung und Liquorbefunde). Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien, pädiatrische Sektion, Sitzung vom 9. Mai 1923. Ref. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 33, S. 1578.
- Kuznitzky und Fuchs*, Über Nebenwirkungen verschiedener Salvarsanpräparate, besonders an Frauen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **R. 138.**, 222. Kongreßbericht.
- Kyrle*, Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie. Derm. Zeitschr. 1922, **XXXV.**, 313.
- Laband*, Über die Erfolge mit der einzeitig kombinierten Neosalvarsan-Cyarsalbehandlung der Syphilis. Derm. Wochenschr. 1921, **73.**, 1285.
- Landerer A.*, Eine neue Behandlungsweise tuberkulöser Prozesse. Nach einem in der medizinischen Gesellschaft zu Leipzig am 28. Juni 1888 gehaltenen Vortrage. Münch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 40, 41, S. 667, 694.
- Lane E.¹⁾*, On the treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. (Die Behandlung der Syphilis mittels intravenöser Injektionen von Quecksilber.) Bericht über den 3. internationalen dermatologischen Kongreß, gehalten zu London vom 4. bis 8. August 1896. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1896, **R. XXXVII.**, 239.
- ²⁾, The treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. Brit. med. Journal. II, 1896, 1702.
- ³⁾, Treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. (Behandlung der Syphilis durch intravenöse Hg-Injektionen). The Lancet 1921, **201.**, 796.
- Lang E.¹⁾*, Zur Behandlung der Syphilis mit intravenösen Sublimatinjektionen. Aussprache zu dem Fall von *Neumann*. Wiener dermatologische Gesellschaft (Auszug aus dem offiziellen Protokoll), Sitzung vom 31. Oktober 1894. Ref. Wiener med. Presse 1894, Nr. 48, S. 1855.
- ²⁾, Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. Verlag von *J. F. Bergmann*, Wiesbaden 1896, II. Auflage, S. 824.
- Lennartz*, Neosalvarsan mit Cyarsal als Mischinjektion bei Lues. *Riedel-Archiv* 1923, **XII.**, 14.
- Lennhoff*, Aussprache zu dem Vortrage von *Krebs*: Neosilbersalvarsan und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. III. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. S., 22. Jänner 1922. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, **74.**, 381.

- Lenzmann P.*, Über die gleichzeitige kombinierte Anwendung des Silbersalvarsan-natriums und des Quecksilberpräparates Cyarsal in der Therapie der Lues. Med. Klin. 1921, Nr. 40, S. 1200.
- Lever*, Aussprache zu dem Vortrage von *Krebs*: Neosalvarsan und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. d. S., 22. Jänner 1922. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, **74.**, 381.
- Lewin*, Vorstellung von nach dem Vorschlage von *Bacelli* mit intravenösen Sublimatinjektionen behandelten Fällen. Berliner dermatologische Gesellschaft, Sitzung vom 13. Juni 1894. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1894, **R. XXIX.**, 296.
- Lichtenstein*, Die *Bacellische* Methode der intravenösen Sublimatinjektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 40, S. 783.
- Liebreich O.*, Über *Guido Bacellis* intravenöse Infusion von Heilmitteln. Ther. Monatsh. 1901, **XV.**, 551.
- Lion*, Aussprache zu dem Vortrage von *Oelze*: Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **R. 138.**, 213. Kongreßbericht.
- Linser*¹⁾, Intravenöse Sublimatanwendung. Med.-naturw. Verein, Tübingen, Sitzung vom 12. Februar 1919. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 28, S. 795.
- ²⁾, Über eine neue kombinierte Salvarsan-Quecksilberanwendung bei Syphilis. Med. Klin. 1919, Nr. 41, S. 1026.
- ³⁾, Aussprache zu dem Vortrage von *Oelze*: Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **R. 138.**, 213. Kongreßbericht.
- Löwenberg*, Aussprache zu dem Vortrag von *Oelze*: Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **138.**, 213. Kongreßbericht, Hamburg.
- Löwenstein W.*, Zur Frage der neuen kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung nach Prof. *Linser* (Tübingen). Med. Klin. 1920, Nr. 9, S. 233.
- Lukasiewicz Wl.*, Unspezifische Behandlung von Haut- und Geschlechtskrankheiten mit artfremden Eiweißkörpern und Kolloidstoffen. Polska gaz. lekarska I, 1922, 577/609. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, **VII.**, 88.
- Maerz F.*, Über eine durch Neosalvarsan ausgelöste „Grippeencephalitis“ und drei weitere Salvarsanschädigungen. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14, S. 424.
- Marcus C.* und *Welander E.*, Zur Frage der Behandlung der Syphilis. Mit besonderer Berücksichtigung intravenöser Sublimatinjektionen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1906, **O. LXXIX.**, 213.
- Markert H. J.*, Einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Novasurol. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **141.**, 244.
- Matzenauer*, Neomerlusan. Wiener med. Wochenschr. 1923, Nr. 1, S. 5. Ref. Med. Klin. 1923, Nr. 10, S. 326.
- Mauelshagen* und *Strempel*, Über die Mischspritzenbehandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 38, S. 1282.
- Mayer M.*, Der Brech Weinstein (Tartarus stibiatus) als spezifisches Heilmittel. Med. Klin. 1922, Nr. 17, S. 541.
- Mayr J. K.*, Die Salvarsanausscheidung im Urin bei Mischspritzen. Verhandlungen der Deutschen dermatologischen Gesellschaft. XIII. Kongreß, gehalten zu München, 20. bis 24. Mai 1923. Arch. f. Derm. u. Syph. 1924, **145.**, 366.

- Memmesheimer A.*, Bedenken gegen die Salvarsanmischspritze. Derm. Wochenschr. 1923, **76.**, 459.
- Zu den Bemerkungen von *Dr. Erich Schmidt* über meine Arbeit „Bedenken gegen die Salvarsanmischspritze“. Derm. Wochenschr. 1923, **77.**, 1334.
- Mentberger V.*, Cyarsal und Syphilis. Fortschr. d. Med. 1922, **40.**, 246.
- Die „Mischspritze“ in der Syphilisbehandlung. Sammelreferat. *Riedel-Archiv* 1923, **XII.**, 9.
- Mendel F.*, Zur endovenösen Applikation der Medikamente. Ther. Monatsh. 1903, **XVII.**, 177.
- Menozzi und Galli E.*, Ausscheidung des Hg bei nach Methode *Bacelli* behandelten Rindern. Ref. Jahresbericht über Fortschritte der Tierchemie 1902, 329. Zitiert nach *Bürgi*, Arch. f. Derm. u. Syph. 1906, **O. 79.**, 306.
- Metzner*, Die intravenöse Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Hg-Mischspritze in der Praxis. *Riedel-Archiv* 1923, **XII.**, 17.
- Meyer L.*, Zur endovenösen Therapie der Lues mit Hg-Präparaten. Derm. Zeitschr. 1912, **XIX.**, 393.
- Mohrmann B. H. U.*, Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit vor, unter und nach der einzeitigen intravenösen Salvarsan-Quecksilberbehandlung, zugleich ein Beitrag zur Bewertung dieser Art der Syphilisbehandlung. Inaugural-Dissertation, Greifswald 1924.
- Morath*, Über die Behandlung der Lues mit Neosalvarsan-Cyarsal. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 1067 (Therapeutische Notizen).
- Morini*), La terapia della sifilide col neosalvarsan-sublimato (Die Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsansublimat). Folia med. 1923, **9.**, 291. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, **IX.**, 416.
- ²⁾ La terapia della sifilide col neosalvarsan-sublimato (Die Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsansublimat). Boll. d. soc. med.-chir. di Modena 1922, **22/23.**, 21. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923, **IX.**, 416.
- Mras F.*, Über Mirionbehandlung der Syphilis. Derm. Zeitschr. 1922, **XXXVI.**, 200.
- Mühlens*, Intravenöse Novasurol-Neosalvarsaninjektionen nach *Bruck-Becher*. (Wissenschaftliche Abende im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten; Hamburg, 7. Dezember 1920). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1921, **25.**, 31.
- Müller R.* und *Gross F.*, Über die spirilloide Wirkung von Neosalvarsan bei Sklerosen. Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14, S. 319.
- Müller und Pitzner*, Intravenöse Novasurolinjektionen bei Lues. Münch. med. Wochenschrift 1921, Nr. 12, S. 346.
- Nagel V.¹⁾*, Über Versuche mit intravenösen Mischinjektionen mit Neosalvarsan-Cyarsal. Vortrag, gehalten auf der 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. S., 22. Jänner 1922. Derm. Wochenschr. 1922, **74.**, 381.
- ²⁾, Zur Frage der intravenösen Mischinjektionen (Hg + Salvarsan) in der Syphilisbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Cyarsals. Teilweise als Vortrag gehalten auf der 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. S., 22. Jänner 1922. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 25, S. 835.
- Nakano H.* und *Minami S.*, Über das *Linsersche* Sublimat und das *Brucksche* Novasurol-Neosalvarsan. Jap. Zeitschr. f. Derm. u. Urol. 1922, **22.**, 40.
- Nardelli L.¹⁾*, La cura della sifilide col neosalvarsan-sublimato. Giorn. ital. d. Malatt. vener. e. d. pelle 1921, **62.**, 38. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, **I.**, 254.

- Nardelli L.*²⁾, Die intravenösen Mischspritzen bei der Syphilisbehandlung. *Giorn. ital. d. Malatt. vener. e. d. pelle* 1922, **63.**, 1063. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 1923, **VIII.**, 75.
- Negendank J.*, Beobachtungen über Cyarsal. *Derm. Wochenschr.* 1921, **73.**, 1307.
- Neisser A.*, Über moderne Syphilistherapie, mit besonderer Berücksichtigung des Salvarsans. Verlag von *Karl Marhold*, Halle a. S. 1911.
- Neuendorff*¹⁾, Über Neosalvarsalvarsan. 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. S., 22. Jänner 1922. Ref. *Derm. Wochenschr.* 1922, **74.**, 380.
- ²⁾, Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsangemischen. Verein der Ärzte in Halle a. S. (Bericht des Vereines), Sitzung vom 3. Mai 1922. Ref. *Münch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 22, S. 840.
- Neustadt A.*¹⁾, Ein Todesfall nach einzeitig kombinierter intravenöser Neosalvarsan-Nevasurolbehandlung der Syphilis nach *Bruck*. Nach einem Vortrag am 31. Jänner 1921 im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde. *Deutschemed. Wochenschr.* 1921, Nr. 28, S. 808.
- ²⁾, Todesfall nach kombinierter Anwendung von Neosalvarsan und Nevasurol. Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde zu Berlin, Sitzung vom 31. Jänner 1921. Ref. *Berliner klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 33, S. 972.
- Negoescu V.* und *Mantlin J.*, Die *Linersche* Methode der Behandlung der Syphilis. *Rev. sanit.-milit.* 1921, Nr. 8/10, S. 18 (rumänisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 1924, **XI.**, 81.
- Neumann*¹⁾, Aussprache zu dem Vortrag von *Blaschko*: Über intravenöse Sublimat-injektionen. 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien, 22. bis 30. September 1894. Ref. *Ther. Monatsh.* 1894, **VIII.**, 630.
- ²⁾, Zur Behandlung der Syphilis mit intravenösen Sublimat-injektionen (Krankenvorstellung). Wiener dermatologische Gesellschaft. Auszug aus dem offiziellen Protokoll. Sitzung vom 31. Oktober 1894. Ref. *Wiener med. Presse* 1894, Nr. 48, S. 1855.
- Nover*, Über moderne Luestherapie mit besonderer Berücksichtigung der Misch-injektionen. *Münch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 17, S. 650.
- Klinische und serologische Bedenken gegen die Cyarsal-Neosalvarsan-Misch-injektionen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1923, Nr. 4, S. 119.
- Oelze F. W.*¹⁾, Über eine neue Modifikation der Hg-Salvarsantherapie: Behandlung durch Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 9, S. 271.
- ²⁾, Bemerkung zu der Arbeit von *Dr. Negendank*: Beobachtungen über Cyarsal. *Derm. Wochenschr.* 1921, **73.**, 1318.
- ³⁾, Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Siehe auch das Schlußwort S. 214. XII. Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft, Hamburg, 15. bis 18. Mai 1921. Ref. *Arch. f. Derm. u. Syph.* 1922, **138.**, 212.
- ⁴⁾, The treatment of syphilis with Neosalvarsan and Mercury in a Syringe according to *Linser* and *Bruck* (Syphilisbehandlung mit Neosalvarsan und Quecksilber in einer Spritze nach *Linser* und *Bruck*). *The Urologie and Cutaneous Review*, Bd. 25, Nr. 5, S. 256. Ref. *Derm. Wochenschr.* 1921, **73.**, 1161.
- ⁵⁾, Behandlung der Lues mit einer Mischung von Neosalvarsan und Cyarsal. (Spanisch.) *Rev. med. de Hamburgo* 1921, **XI.**, 243.
- ⁶⁾, Weitere Erfahrungen über die Cyarsal-Mischspritze. *Münch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 5, S. 150.

- Oelze F. W.*⁷⁾, Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **R. 138**, 212, Kongreßbericht.
- ⁸⁾, Aussprache zu dem Vortrage von *Krebs*: Neosilbersalvarsan und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. d. S., 22. Jänner 1922. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, **74**, 381.
- Oelze-Rheinboldt M.*, Über die Cyarsal-Mischspritze in der ambulanten Frauenpraxis. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20, S. 738.
- Paschkis*, Aussprache zu dem Vortrage von *Blaschko*: Über intravenöse Sublimat-injektionen. 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien, 22. bis 30. September 1894. Ref. Ther. Monatsh. 1894, **VIII**, 630.
- Perelstein M.* und *Abelin J.*, Über eine empfindliche klinische Methode zum Nachweis des Quecksilbers im Urin. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 35, S. 1181.
- Pezold v.*¹⁾, Ein Jahr *Linser*-Verfahren. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 151.
- ²⁾, Neosalvarsan in Mischspritze mit Novasurol. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36, S. 1154.
- ³⁾, Kritisches Sammelreferat über die einzeitig kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 5, S. 166.
- Philipsen K.*, Doppelspritze für Silbersalvarsan usw. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41, S. 1277.
- Pinkus F.*, Über die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Med. Klin. 1920, Nr. 2, S. 34.
- Ravogli*, Aussprache zu dem Vortrage von *E. Lane*: On the treatment of syphilis by intravenous injections of mercury. Bericht über den 3. internationalen dermatologischen Kongreß, gehalten zu London vom 4. bis 8. August 1896. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1896, **R. XXXVII**, 241.
- Reines S.*¹⁾, Über intravenöse Novasurol- und Novasurol-Neosalvarsanbehandlung der Lues. Wiener med. Wochenschr. 1920, Nr. 50, S. A.
- ²⁾, Zur intravenösen Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Lues. Therapie der Gegenwart 1921, **62**, 407.
- ³⁾, Bemerkungen zu dem in Nr. 18 dieser Wochenschrift erschienenen Artikel *W. Bennissons* „Über intravenöse Novasurol-Neosalvarsanbehandlung der Lues. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 24, S. 689.
- Renard*, Nebenwirkung bei intravenöser Einspritzung von Quecksilbercyanür. La presse méd. 1920, Nr. 80. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 13, S. 314.
- Ries*, Lösliche Quecksilbersalze bei der Luesbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 40, S. 1251.
- Rothman St.*¹⁾, Über das Wesen der intravenösen Sublimatsalvarsaneinspritzung nach *Linser*. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 3, S. 71.
- ²⁾, Aussprache zu dem Vortrage von *Oelze*: Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **R. 138**, 213, Kongreßbericht.
- ³⁾, Die Mischung der Quecksilber- und Salvarsanpräparate und ihre therapeutische Anwendung. Vortrag, gehalten in der Gießener Medizinischen Gesellschaft am 11. Jänner 1922. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 427.
- ⁴⁾, Die Mischung der Quecksilber- und Salvarsanpräparate und ihre therapeutische Anwendung. Medizinische Gesellschaft Gießen, Sitzung vom 11. Jänner 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8, S. 397.
- ⁵⁾, Über die intravenöse Einspritzung von kolloidalem Quecksilber bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41, S. 1276.

- Rothman St.*⁶⁾, Über die intravenöse Quecksilberbehandlung der Syphilis mit Mischspritzen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924, **XI**, 185. Literatur.
- Rubin E.* und *Szentkirályi S. v.*¹⁾, Experimentelle Untersuchungen über die Lebensdauer der *Spirochaeta pallida* unter Einwirkung verschiedener Behandlungsweisen. Derm. Wochenschr. 1922, **74**, 84/107.
- ²⁾, Lebensdauer der *Spirochaeta pallida* nach verschiedenen Behandlungsmethoden. Orvósi Hetilap 1921, Nr. 27. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, **74**, 504.
- Salomon*, Aussprache zu dem Vortrage von *Oelze*: Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, **R. 138**, 213. Kongreßbericht.
- Sainz de Aia E. Al.*, Gegenwärtiger Stand der Luesbehandlung. Ann. de la acad. med.-chir. espan. 1923, **X**, 56. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. 1924, **XI**, 79.
- Schiller R.*, Erfahrungen mit Neosilbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 39, S. 1307.
- Schindler C.*¹⁾, Über ein 40%iges Dioxydiamidoarsenobenzolöl. Berliner klin. Wochenschrift 1910, Nr. 52, S. 2391.
- ²⁾, Die kombinierte Behandlung der Syphilis mit Joda und Quecksilber. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 36, S. 1647.
- Schmalz W.*, Über die einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Novasurol. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1021.
- Schmidt E.*¹⁾, Über die Erfolge der einzeitig kombinierten Hg-Salvarsantherapie der Syphilis. Medizinisch-Naturwissenschaftlicher Verein Tübingen (Medizinische Abteilung, Sitzung vom 20. Juni 1921. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43, S. 1405.
- ²⁾, Resultate der einzeitig kombinierten Salvarsansublimatbehandlung der Syphilis. Nach einem am 20. Juni 1921 im Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Verein Tübingen gehaltenen Vortrag. Med. Klin. 1922, Nr. 3, S. 74.
- ³⁾, Bemerkungen zu der Arbeit: Bedenken gegen die Salvarsanmischspritze von *Dr. A. Memmesheimer*. Nr. 21 dieser Wochenschrift. Derm. 1923, **77**, 1004.
- ⁴⁾, Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan unter besonderer Berücksichtigung des sogenannten *Linerschen* Gemisches (Neosalvarsan + Sublimat). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, **101**.
- ⁶⁾, Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan. Medizinisch-Naturwissenschaftlicher Verein Tübingen, Medizinische Abteilung (offizielles Protokoll). 195. Sitzung, 25. Februar 1924. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 13, S. 419.
- Schmitz*, Über die Einwirkung von $HgCl_2$ auf Salvarsan. Medizinisch-Naturwissenschaftlicher Verein Tübingen (Medizinische Abteilung) (offizielles Protokoll), Sitzung vom 31. März 1919. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38, S. 1099.
- Schönfeld W.*¹⁾, Sind die verschiedenen Arten der intravenösen Behandlung des Trippers beim Weibe (mit Silber- oder Farbstoffpräparaten oder deren Kombination) ein Fortschritt, gemessen an den neuzeitlichen Provokationsverfahren zur Feststellung der Heilung? Ausführlicher als Vortrag gehalten am 11. Juni 1921 im Medizinischen Verein zu Greifswald. Derm. Zeitschr. 1921, **XXXIII**, 34.

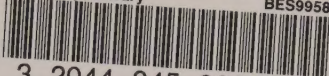
- Weise F.¹⁾*, Luesbehandlung mit intravenösen Quecksilberinjektionen. Medizinische Gesellschaft Jena, Sitzung vom 2. März 1921. Korrespondenz d. Allgemeinen ärztlichen Vereines Thüringen, 1921, **50**, 95. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, **II**, 220.
- ²⁾, Beitrag zur intravenösen Quecksilberbehandlung. Derm. Zeitschr. 1921, **33**, 329.
- Wiener¹⁾*, Über die spirillocide Wirkung der verschiedenen Salvarsanpräparate (Alt-, Silber-, Neo-, Sublimat-Salvarsan). Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, **0**, **132**, 483.
- ²⁾, Über die abtötende Wirkung der verschiedenen Salvarsanpräparate auf die Spirochäten. Vortrag, gehalten auf der Nordostdeutschen dermatologischen Vereinigung, IV. Sitzung am 30. November 1919. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, **R**, **137**, 145.
- Winkler C.*, Antisyphilitische Kuren mit intravenöser Darreichung von Salvarsan-Novasurolmischung bei Herzkranken. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 15, S. 486.
- Wolff A.*, Die Behandlung der Syphilis mit Hg-Salvarsan-Mischspritzen. Riedel-Archiv 1922, **XI**, 13.
- Wolfheim*, Aussprache zu dem Vortrage von *Krebs*: Neosilbersalvarsan und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen, Halle a. d. S., 22. Jänner 1922. Ref. Derm. Wochenschr. 1922, **74**, 381.
- Zeller K.*, Die Behandlung der Lues mit Neosilbersalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20, S. 737.
- Zirn C.*, Die Syphilisbehandlung mit Hg-Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 35, S. 1017.
- Zieler¹⁾*, Einzeitige intravenöse Neosalvarsan-Novasurolbehandlung der Syphilis. Würzburger Ärzteabend, Sitzung des ärztlichen Bezirksvereines vom 5. Oktober 1920. Amtliche Niederschrift. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46, S. 1335.
- ²⁾, Einzeitige intravenöse Neosalvarsan-Novasurolbehandlung der Syphilis (siehe Sitzung vom 5. Oktober 1920, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46). Würzburger Ärzteabende (amtliche Niederschrift). Sitzung des ärztlichen Bezirksvereines vom 7. März 1922. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 531.
- ³⁾, Die Geschlechtskrankheiten, ihr Wesen, ihre Erkennung und Behandlung. Ein Grundriß für Studierende und Ärzte. Verlegt von *G. Thieme*, Leipzig 1922. II. Auflage.
- ⁴⁾, Lehrbuch und Atlas der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Verlag von *Urban & Schwarzenberg*, Berlin-Wien 1924.
- Zimmern*, Erfahrungen mit Neosilbersalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 2, S. 43.
- Zumbusch v.¹⁾*, Leitungswasser zur intravenösen Salvarsaneinspritzung. Bemerkungen zu dem Aufsatz von *Katzenstein* in Nr. 47 dieser Wochenschrift. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 48, S. 1396.
- ²⁾, Zur Prognose und Therapie der Syphilis. München, Ärztlicher Verein, Sitzung vom 13. Juni 1923. Ref. Med. Klin. 1923, Nr. 38/99, S. 1318.
- Zweig K.*, Die Behandlung der Syphilis mit kolloidalen Quecksilberpräparaten. Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 26, S. 851.

22.Y.44.

Handbuch der Salvarsantherapie, 1924

Countway Library

BES9958



3 2044 045 993 912

22.Y.44.
Handbuch der Salvarsantherapie, 1924
Countway Library BES9958



3 2044 045 993 912